

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PALIPERIDON  
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN  
BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Silvia Hönning

2012



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PALIPERIDON  
NUTZEN-RISIKO-BEWERTUNG UNTER VERSORGUNGSMEDIZINISCHEN  
BEDINGUNGEN

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Silvia Hönning

2012

*Dekan:*

*Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert*

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Christian Schulz

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.2012

<b>1. Einleitung</b>	<b>3</b>
1.1 Formen der Schizophrenie	3
1.2 Entwicklung der Neuroleptika	4
1.3 Paliperidon – der aktive Metabolit von Risperidon	4
1.4 Fragestellung der Arbeit	5
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>7</b>
2.1 Wirkstoffprofil von Paliperidon	7
2.2 Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung	7
2.2.1 Patienten	7
2.2.2 Datenerhebung	7
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>9</b>
3.1 Wirkstoffprofil von Paliperidon	9
3.1.1 Chemische Klassifizierung	9
3.1.2 Physikalische Eigenschaften	9
3.1.3 Organoleptische Eigenschaften	10
3.1.4 Nachweismethoden	10
3.1.5 Pharmakokinetische Eigenschaften	11
3.1.5.1 Aufnahme	11
3.1.5.2 Verteilung	13
3.1.5.3 Elimination	14
3.1.5.4 Metaboliten	14
3.1.6 Pharmakodynamische Eigenschaften	15
3.1.6.1 Pharmakologische Klassifizierung	15
3.1.6.2 Indikation	16
3.1.6.3 Wirkungsspektrum	16
3.1.6.4 Therapeutischer Bereich	17
3.1.6.5 Wirkungseintritt	17
3.1.6.6 Wirkdauer	17
3.1.6.7 Therapiedauer	18
3.1.6.8 Besonderheiten	18
3.1.7 Toxikologische Angaben	18
3.1.7.1 Unerwünschte Wirkungen unter Paliperidon-Einnahme	18
3.1.7.2 Kontraindikationen	21
3.1.7.3 Behandlung von Vergiftungen	21
3.1.7.4 Wechselwirkungen	22
3.1.7.5 Toxizitätsprüfungen	23
3.1.7.6 Spezielle Verträglichkeitsprüfungen	24
3.1.8 Präparat-spezifische Eigenschaften	25
3.1.8.1 Handelsname	25
3.1.8.2 Hersteller	25
3.1.8.3 Applikations- und Handelsformen	25
3.1.8.4 Zusammensetzung der Tabletten	25
3.1.8.5 Zugelassene Indikationen	26
3.1.8.6 Dosierung (Tagesdosis)	26

<b>3.2 Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung</b>	28
3.2.1 Patientenkollektiv	28
3.2.1.1 Demographische Daten	28
3.2.1.2 Diagnosen nach ICD-10	31
3.2.1.3 Comorbidität	34
3.2.1.4 Vormedikation	35
3.2.1.5 Absetzgründe der Vormedikation	36
3.2.2 Therapie mit Paliperidon	37
3.2.2.1 Dosierung von Paliperidon	37
3.2.2.2 Behandlungsdauer mit Paliperidon	38
3.2.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Paliperidon	39
3.2.2.4 Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)	51
3.2.2.5 Verträglichkeit nach wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgesetzter Vormedikation derselben Indikation	53
3.2.2.6 Arzneimittelkombinationen	54
3.2.2.7 Wechselwirkungen von Paliperidon mit anderen Medikamenten	55
3.2.3 Erwünschte Wirkung von Paliperidon	56
3.2.3.1 Gesamtübersicht	56
3.2.3.2 Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation der ersten Wahl	58
3.2.3.3 Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation der zweiten Wahl	59
3.2.3.4 Wirksamkeit von Paliperidon nach Unverträglichkeit anderer Neuroleptika	60
3.2.3.5 Wirksamkeit von Paliperidon nach Nichtansprechen vorher verabreichter Neuroleptika	61
3.2.3.6 Dosisabhängigkeit der Paliperidon-Wirkung	62
3.2.3.7 Erwünschte Wirkung in Abhängigkeit von der Diagnose	64
<b>4. Diskussion</b>	67
4.1 Auswahl der Patienten für die Paliperidon-Therapie	67
4.2 Behandlungserfolg mit Paliperidon	68
4.3 Unerwünschte Wirkungen unter Paliperidon	70
4.4 Unterschiede der Paliperidon-Therapie in Regensburg und Nürnberg	72
4.4.1 Verträglichkeit	72
4.4.2 Therapeutische Wirkung	73
4.5 Ausblick	74
<b>5. Zusammenfassung</b>	76
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	78
<b>7. Anhang</b>	87
7.1 Erhebungsbogen	87
7.2 Abkürzungen	90
<b>8. Danksagung</b>	91
<b>9. Lebenslauf</b>	92

# 1. Einleitung

## 1.1 Formen der Schizophrenie

Schizophrenie ist eine Erkrankung mit komplexen psychiatrischen Störungen. Man unterscheidet hier zwischen Positivsymptomen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denk-, Ich- und Angststörungen und Negativsymptomen wie Motivations- und Antriebsarmut, Affektverflachung und Störungen von Sinneswahrnehmungen.

Zudem können Angst, Aggression, kognitive Störungen und Suizidgedanken auftreten. Aufgrund einer oft ausgeprägten Multimorbidität ist eine differenzierte Einteilung schwierig. Zur Unterscheidung der einzelnen Unterformen wurde von der Weltgesundheitsorganisation folgende Übersicht veröffentlicht:

*Tabelle 1: Unterformen der Schizophrenie nach ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation: [1]*

F20.0 paranoide Schizophrenie  
F20.1 hebephrene Schizophrenie  
F20.2 katatone Schizophrenie  
F20.3 undifferenzierte Schizophrenie  
F20.4 postschizophrene Depression  
F20.5 schizophrenes Residuum  
F20.6 Schizophrenia simplex  
F20.8 andere  
F20.9 nicht näher bezeichnete

Die Pathogenese dieser chronischen Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein und ist oft schwer nachvollziehbar. Auf der einen Seite kann die genetische Veranlagung ein auslösender Faktor hierfür sein, aber auch organische Ursachen oder eine drogeninduzierte Psychose können zu Schizophrenie führen.

Nach dem Ausbruch ist der Verlauf der Erkrankung bei den Betroffenen meist schleichend mit schubweise auftretenden Rezidiven. Deshalb ist eine langjährige Antipsychotika-Therapie angezeigt.

Eine Heilung kann bei Schizophrenie nur selten erlangt werden, leider kommt es bei dieser Erkrankung immer wieder zum Suizid.

## 1.2 Entwicklung der Neuroleptika

Die Neuroleptikamedikation wird vor allem bei akuten Psychosen und als Langzeitdosierung zur Vorbeugung erneuter Psychosen eingesetzt.

Als erster Wirkstoff aus der Gruppe der Neuroleptika kam 1951 das trizyklische Phenothiazin-Präparat Chlorpromazin auf den Markt. Es folgte eine Entwicklung zahlreicher Neuroleptika mit verschiedenen Wirkstoffgruppen, die im Rahmen der Schizophrenie-Behandlung vorrangig auf die Positiv-Symptome wirkten:

Hier sind die trizyklischen Neuroleptika Phenothiazine und Thioxanthene, Dibenzepine, Butyrophenone, Diphenylbutylpiperidine, Benzamide zu nennen.

Das Butyrophenon Haloperidol ist ein bekannter Vertreter dieser Gruppe, die als Antagonisten des Dopamins am D<sub>2</sub>-Rezeptor wirken.

Zur besseren Linderung der Negativ-Symptome wurden weitere Neuroleptika eingeführt. Die Entwicklung verfolgte das Ziel, ein weniger häufiges Auftreten der typischen Nebenwirkungen, wie vor allem extrapyramidal-motorische Störungen und Dyskinesien, zu erreichen:

Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid, Aripiprazol, Risperidon und Paliperidon gehören also zu dieser Gruppe. Hier beruht der Wirkmechanismus in vielen Fällen auf einem Antagonismus der Serotonin-Rezeptoren des Typs 5-HT<sub>2A</sub>.

## 1.3 Paliperidon – der aktive Metabolit von Risperidon

Der Wirkstoff Paliperidon ist bereits als aktiver Metabolit des Neuroleptikums Risperidon bekannt, das seit 1994 in der Schizophrenie-Behandlung zugelassen ist.

Das Benzisoxazol-Derivat Paliperidon ist eine chirale Verbindung - ein Racemat aus den Verbindungen R078543(+)- und R078544(-)- Paliperidon. Beide Enantiomere sind pharmakologisch aktiv und es besteht kein qualitativer und quantitativer Unterschied.

Paliperidon weist in der chemischen Struktur hydrophile und lipophile Anteile auf. Aufgrund der Hydroxygruppe des sonst recht lipophilen Stoffes besteht eine ausreichende Hydrophilie, um eine entsprechend leichtere Metabolisierung in der Leber als Risperidon und dadurch eine Ausscheidung aus dem Organismus zu gewährleisten.

Der spezifische Wirkungsmechanismus kommt vor allem dadurch zustande, dass Paliperidon ein zentral wirksamer Dopamin(D<sub>2</sub>)-Antagonist und ein Antagonist des serotoninen 5-



HT<sub>2A</sub>-Rezeptors ist. Zudem besteht ein Antagonismus der  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren und des histaminergen H<sub>1</sub>-Rezeptors. [2]

Der dominierende zentrale Serotonin-Antagonismus wird als Ursache für die eventuell verminderte Auslösung der extrapyramidal-motorischen Störungen gesehen, der starke D<sub>2</sub>-Antagonismus für die Milderung der Positiv-Symptomatik. [3]

Eine gute Effektivität und Verträglichkeit von Paliperidon als Retard-Tablette wird durch die spezielle OROS-Freisetzungstechnologie nach dem Prinzip der Osmose erreicht; OROS steht für osmotic controlled release oral delivery system. Es erfolgt eine langsame, gleichmäßige Wirkstoffabgabe und nach vier bis fünf Tagen ist die erwünschte Wirkstoffkonzentration im Blutplasma vorhanden. [4]

Trotz der daraus resultierenden guten Verträglichkeit treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie vor allem Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Akathisie und extrapyramidal-motorische Störungen auf. [5]

Seit Juli 2009 ist in den Vereinigten Staaten von Amerika Invega® Sustenna® als Depot-Form mit dem Wirkstoff Paliperidon-Palmitat auf dem Markt. [6] Im März 2011 wurde derselbe Wirkstoff nun auch in Europa unter dem Handelsnamen Xeplion® zugelassen. Dadurch kann die tägliche Einnahme durch eine monatliche Verabreichung ersetzt werden und so auch bei schlechter Compliance eine optimale Wirkung erfolgen. [7]

## **1.4 Fragestellung der Arbeit**

Das Psychopharmakum Paliperidon mit dem Handelsnamen Invega® von der Firma Janssen-Cilag wurde im Juni 2007 innerhalb der EU mit der Indikation zur Behandlung der Schizophrenie zentral zugelassen. Zuvor musste die Wirksamkeit, Pharmakologie und Verträglichkeit im Rahmen verschiedener präklinischer und klinischer Studien genau geprüft werden. Der erste Teil der folgenden Arbeit umfasst aus der Literatur gewonnene Erkenntnisse über Pharmakokinetik und Pharmakodynamik und eine Darstellung des Wirkstoffprofils von Paliperidon.

Im zweiten Teil wurden insgesamt 100 Patientenakten aus dem Bezirksklinikum Regensburg und aus der psychiatrischen Abteilung des Klinikums Nürnberg Nord, bei denen eine Therapie mit Paliperidon stattfand, retrospektiv ausgewertet. Im Mittelpunkt standen hierbei Wirksamkeit und Verträglichkeit des Neuroleptikums.

Die Ergebnisse werden mit denen der prospektiven Studien verglichen und es wird ermittelt, ob ein klinischer Nutzen im Vergleich zu auftretenden Risiken überwiegt.

Eine genaue Untersuchung bezieht sich hier auf die Zusammensetzung der Patientengruppen in den Kliniken und in den prospektiven Studien:

Gibt es Unterschiede zwischen den Patienten, die im Rahmen einer Studie therapiert wurden und denen, die stationär in der Klinik behandelt wurden?

Welche Behandlungszeiträume, Dosierungen und Zusatzmedikationen sind bei der Anwendung von Paliperidon nötig?

Ist eine Abgrenzung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bezüglich der Zusatzmedikation möglich?

Welche Unterschiede im Bezug auf die Paliperidon-Therapie sind an den beiden Standorten Regensburg und Nürnberg erkennbar?

Kann eine prospektiv festgestellte ausreichende Wirksamkeit und Verträglichkeit auch im klinischen Alltag bestätigt werden?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Wirkstoffprofil von Paliperidon**

Das Wirkstoffprofil von Paliperidon wurde aus den Daten diesbezüglich relevanter präklinischer und klinischer Studien zu Paliperidon erstellt.

Es erfolgte eine Darstellung der chemischen, physikalischen und organoleptischen Eigenschaften und Nachweismethoden des Wirkstoffs. Zudem wurde auf die Pharmakokinetik wie Aufnahme, Verteilung und Elimination sowie auf die Pharmakodynamik und auch auf toxikologische Aspekte eingegangen.

### **2.2 Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung**

#### 2.2.1 Patienten

Als Grundlage für die retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung dienten die Daten von 100 Patienten aus dem Bezirksklinikum Regensburg und dem Klinikum Nürnberg Nord. Der Zeitraum der Paliperidon-Einnahme zur Schizophrenie-Behandlung dieser Patienten reichte von Juni 2007 bis September 2009.

#### 2.2.2 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden anhand eines standardisierten Erhebungsbogens zur Überwachung der Arzneimitteltherapie erfasst.

Neben allgemeinen Daten wie Name, Geschlecht und Geburtsjahr der Patienten, der behandelnden Station und des Aufenthalts-Zeitraums wurden auch psychische und somatische Diagnosen erhoben.

In Bezug auf die Paliperidon-Therapie stand die Indikation im Vordergrund und ob und weshalb dieses Medikament als Mittel der ersten oder zweiten Wahl angewendet wurde.

Außerdem wurde die Vormedikation und der Absetzgrund dieser festgehalten.

Während des stationären Aufenthalts wurde die tägliche Medikamentenaufnahme unter Angabe der jeweiligen Tagesdosis und Dauer der Einnahme dokumentiert.

Ein Vergleich der GAF-Werte bei Aufnahme und Entlassung konnte Aufschluss über den Therapieverlauf geben. GAF steht für "Global Assessment of Functioning"; dieser Wert gibt Auskunft über den Schweregrad der psychologischen Erkrankung.

Kriterien für die Beurteilung einer erfolgreichen Behandlung mit Paliperidon waren:

- *Fortgeführt bis zur Entlassung, wegen Wirksamkeit*
- *Fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich*
- *Weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation derselben Indikation wegen mangelnder Wirksamkeit*
- *Weitergeführt, aber mit Zusatzmedikation wegen UAW*
- *Abgesetzt wegen UAW*
- *Abgesetzt wegen fehlender Wirksamkeit*
- *Abgesetzt wegen mangelnder Compliance*
- *Abgesetzt wegen psychopathologischer Verschlechterung*
- *Abgesetzt aus anderen Gründen*

Beim Auftreten von UAW während der stationären Behandlung erfolgte eine genaue Dokumentation der Dauer bzw. der Ausprägung und des Verlaufs sowie auch der daraus folgenden Konsequenzen.

Es wurde untersucht, ob ein eventueller Zusammenhang mit der Paliperidoneinnahme bestand oder ob Wirkstoffe der Begleitmedikation dafür verantwortlich gemacht werden konnten.

Hier wurden die AMÜP-Kriterien als Richtlinie herangezogen [8]:

0. *ausgeschlossen*
1. *möglich*
2. *wahrscheinlich*
3. *sicher*
4. *nicht beurteilbar*

Bei der Auswertung der 100 Patientenakten wurden die Daten der stationär aufgenommenen Patienten vor allem im Hinblick auf Neben- und Wechselwirkungen genau betrachtet. Zudem standen in den meisten Fällen zusätzliche klinische Befunde wie Laborwerte, EKG, EEG usw. zur Verfügung.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Wirkstoffprofil von Paliperidon

#### 3.1.1 Chemische Klassifizierung

Der Wirkstoff Paliperidon des Neuroleptikums Invega® ist der aktive Metabolit von Risperidon. Er besitzt die CAS-Nummer 144598-75-4.

Die vollständige chemische Bezeichnung lautet: (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one). Die Summenformel ist:  $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ; das Molekulargewicht liegt bei 426,49 g/mol. [9]

Bei dem Benzisoxazol-Derivat handelt es sich um ein Racemat mit den Enantiomeren R078543(+)- und R078544(-)-Paliperidon, die beide pharmakologisch aktiv sind und zwischen denen kein quantitativer Unterschied besteht. [10, 11]

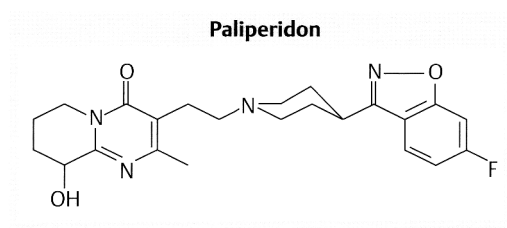


Abbildung 1: Strukturformel von Paliperidon [12]

#### 3.1.2 Physikalische Eigenschaften

Bei Raumtemperatur hat Paliperidon einen festen Aggregatzustand. Der Schmelzpunkt liegt im Bereich von 172,0-190,0 °C.

Mit 0,003 g/100 ml bzw. 0,076 g/100 ml ist es praktisch unlöslich in Wasser bzw. in Ethanol, mit 2,3 g/100 ml ist es geringfügig besser löslich in Salzsäure (0,1 N). [9] Eine ebenfalls schlechte Löslichkeit besteht in Methylenchlorid, Natriumhydroxid (0,1 N), Hexan und in N,N-Dimethylformamid. Die Säurekonstanten  $pK_{a,1}$  und  $pK_{a,2}$  betragen 8,2 und 2,6 [13], der isoelektrische Punkt in Phosphat-Puffer 2,7 [14], die Lipidlöslichkeit wird durch den Oktanol-Wasser-Koeffizienten von 2,39 belegt. [13]

Paliperidon absorbiert UV- und sichtbares Licht der Wellenlängen von 290 nm bis 329 nm, daher muss mit einer eventuellen Veränderung des Wirkstoffes unter Lichteinfluss gerechnet werden. [15]

Um eine ausreichende Stabilität zu gewährleisten, ist eine fachgerechte Lagerung von Paliperidon unerlässlich. Unter normalen Bedingungen bei 25 °C und 60% relativer Luftfeuchtigkeit, und auch bei 30 °C und 65% relativer Luftfeuchtigkeit ist eine Haltbarkeit von 24 Monaten sichergestellt. Bei 40 °C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit darf der Wirkstoff nur sechs Monate lang verwendet werden. [16]

Die Tabletten müssen jeweils in Originalverpackung bei 15 °C bis 30° C aufbewahrt werden. [17]

### 3.1.3 Organoleptische Eigenschaften

Bei Paliperidon handelt es sich um ein weißes bis gelbliches Pulver. [13] Es wird in Form einer länglichen zylindrischen kapselförmigen Dreischicht-Tablette mit Aufdruck verabreicht. Diese ist je nach Dosierung entweder weiß (3 mg), beige (6 mg), pink (9 mg) oder dunkelgelb (12 mg) gefärbt. [17]

### 3.1.4 Nachweismethoden

Der Nachweis von Paliperidon kann durch verschiedene Methoden geschehen. Zur Identifikation der Substanz und der Abbauprodukte können die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), die IR (Infrarot)-Spektroskopie oder die Fourier-Transform-Infrarotspektrometrie (FTIR) angewendet werden. [9], [18]

Eine Quantifizierung des Stoffes in Plasma und Urin gelingt durch die Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS-Detection), die Enantioseparation, qualitative und quantitative Bestimmung durch die Cross-Entropy-Methode. [19], [14]

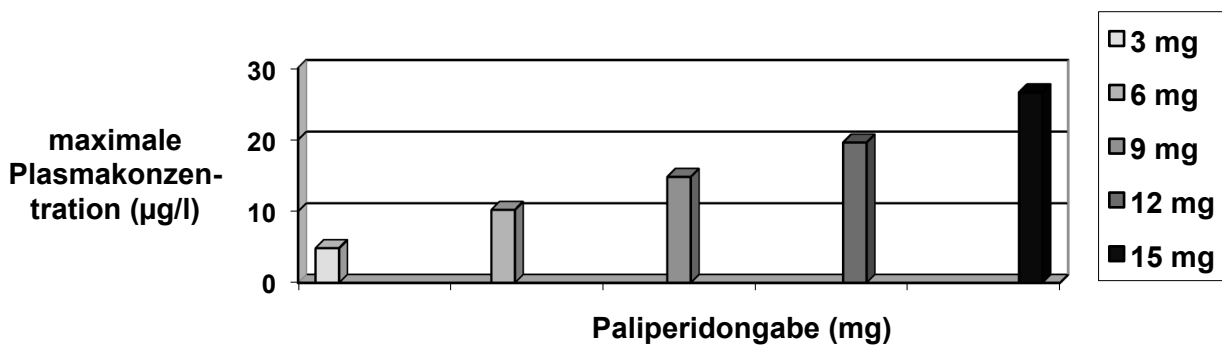
Im klinischen Bereich stehen die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Säulenschaltung und UV-Detektion, sowie der Radioimmunoassay zur Ermittlung der Plasmakonzentration aus Blutproben und die Positronenemissionstomographie Raclopid-PET-Scan zur Ermittlung der D<sub>2</sub>-Rezeptor-Belegung im Vordergrund. [20]

### 3.1.5 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### 3.1.5.1 Aufnahme

Bei täglicher Einnahme der Paliperidon-Retardtabletten stellt sich nach vier bis fünf Tagen ein Gleichgewichtszustand der Plasmakonzentration ein. Der Fluktuationsindex liegt in einem Bereich zwischen 38% und 52%, die absolute Bioverfügbarkeit bei 28%. [21]

Die Einnahme einer Einzeldosis von 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg und 15 mg Paliperidon ergab nach 24 Stunden jeweils ein Maximum der Plasmakonzentration bei 4,85 µg/l, 10,2 µg/l, 14,8 µg/l, 19,6 µg/l und 26,6 µg/l. [22]



*Abbildung 2: Paliperidon-Aufnahme bei Einzelgabe*

Anhand des linearen Verlaufs wird deutlich, dass sich die maximale Plasmakonzentration nach Einzelgabe direkt proportional zur jeweiligen Wirkstoffdosis verhält.

Nach Mehrfachdosierung von Paliperidon über mehrere Tage stellte sich jeweils eine Gleichgewichtskonzentration ein: Nach einmal täglicher Gabe von 6 mg, 9 mg und 12 mg ergab sich nach sechs Tagen eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von 23,2 µg/l, 36,4 µg/l und 50,9 µg/l, nach zwölf Tagen waren es 26,2 µg/l, 35,6 µg/l und 46,4 µg/l. [23]

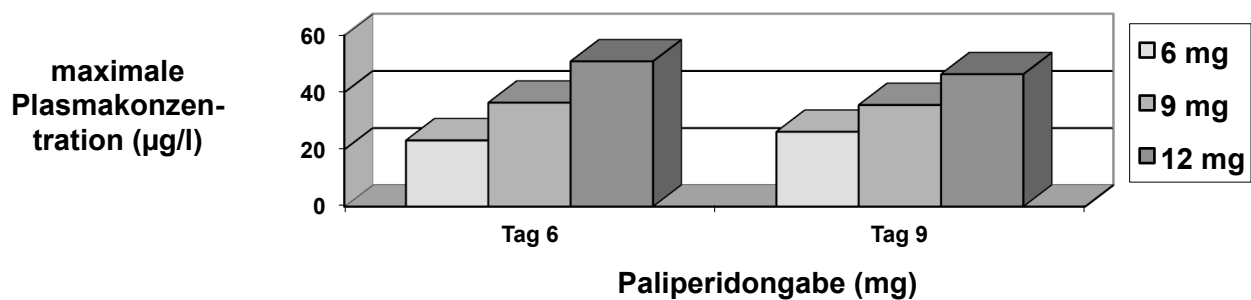


Abbildung 3: Gleichgewichtskonzentration nach Paliperidon-Aufnahme

Im Vergleich zur Einzeldosierung wurde hier nach sechs bzw. neun Tagen bereits eine Gleichgewichtskonzentration im Plasma erreicht, die keine starken Schwankungen aufwies. Zu Beginn der Therapie muss entschieden werden, ob Paliperidon in Kombination mit Nahrung eingenommen wird oder nicht. Es ergibt sich hier eine etwa 45% höhere Freisetzung als bei Verabreichung auf nüchternen Magen, da Paliperidon hauptsächlich im oberen GI-Trakt freigesetzt wird. [24], [4]

Aus einmaliger Gabe einer 15 mg Retardtablette im nüchternen Zustand resultierte eine maximale Plasmakonzentration von 22,8 µg/l, in Kombination mit einem fetthaltigen Frühstück ergab sich ein erheblich höherer Wert von 32,1 µg/l. [25]

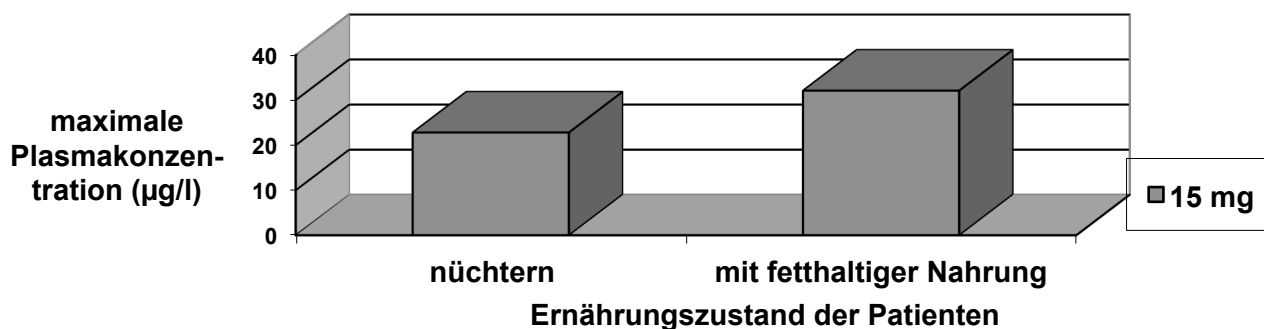


Abbildung 4: Einfluss durch Nahrungsaufnahme (Einmalgabe)

Nach jeweiliger täglicher 12 mg- bzw. 15 mg-Dosierung mit fetthaltiger Nahrung stieg die Gleichgewichtskonzentration auf 48 µg/l bzw. 54 µg/l, was einem Anstieg der Paliperidonaufnahme um 50-60% verglichen mit dem nüchternen Zustand entspricht. [24]



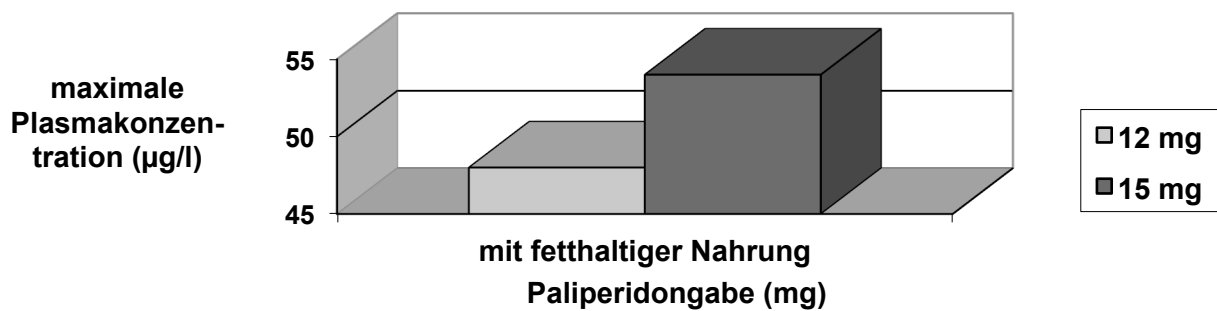


Abbildung 5: Einfluss durch Nahrungsaufnahme im Gleichgewicht

Hier wird ersichtlich, dass zusätzlich zur Entscheidung, ob eine Medikation mit oder ohne Nahrung festgelegt wird, auch auf einen vergleichbaren Fettgehalt geachtet werden muss, um Konzentrationsschwankungen möglichst zu vermeiden.

#### *Aufnahme bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer höheren Plasmakonzentration, hier ist eine Dosisanpassung sinnvoll. [26] Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion unter einer Kreatinin-Clearance von 10 ml/min soll Paliperidon nicht verordnet werden. [27]

#### *Aufnahme bei eingeschränkter Leberfunktion*

Patienten mit gering bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion weisen ähnliche Plasmakonzentrationen von Paliperidon auf wie Gesunde, daher ist keine Dosistitration nötig. [28] Keine Daten gibt es hingegen bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion. [27]

#### *Aufnahme im Alter*

Generell ist Paliperidon auch für ältere Patienten sicher und gut verträglich. Allerdings muss mit dosisabhängigem Pulsanstieg gerechnet werden. [29]

#### 3.1.5.2 Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Paliperidon von 74% beruht primär auf der Affinität zu  $\alpha_1$ -saurem Glykoprotein und Albumin. [4]

Aufgrund der stark lipophilen Eigenschaften hat Paliperidon ein sehr hohes scheinbares Verteilungsvolumen von 487 l. [4]

Es besteht eine Ausscheidung in die Muttermilch und somit eine Auswirkung auf den Säugling. Auch ein Übertritt in den fetalen Kreislauf findet statt; bei Verabreichung im letzten Trimenon kommt es beim Neugeborenen zu lang anhaltenden jedoch reversiblen neurologischen Störungen extrapyramidalen Art. [26]

#### 3.1.5.3 Elimination

Paliperidon weist keine dosisabhängige Elimination auf. [11]

##### *Art der Elimination*

Die Ausscheidung von Paliperidon erfolgt mit 79,6% vor allem über den Urin aber auch über die Faeces mit 11,4%. [30]

##### *Clearance*

Nach peroraler Aufnahme wurde eine totale Clearance von 13,8 l/h bzw. 230 ml/min gemessen. [31]

Bei einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min bis 80 ml/min reduziert sich die totale Clearance um 32%, bei 30 ml/min bis 50 ml/min um 64% und bei unter 20 ml/min sogar um 71%. [32]

##### *Eliminationshalbwertszeit*

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dosisunabhängig 20-25 Stunden. [11] Bei Patienten mit leichter, mäßiger und starker Einschränkung der Nierenfunktion ergaben sich Werte von 24, 40 und 51 Stunden. [32]

##### *Kumulationsgefahr*

Es besteht keine Kumulationsgefahr von Paliperidon im Organismus im Laufe der Zeit. [21]

#### 3.1.5.4 Metaboliten

Die Metaboliten von Paliperidon im Urin wurden durch die Flüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) ermittelt. [33]

Durch oxidative N-Dealkylierung (M 1), azyklische Hydroxylierung (M 9), Benzisoxazol-Spaltung (M 11) oder Alkoholdehydrogenation (M 12) ergeben sich zunächst vier verschiedene Abbauprodukte. M 10 kann entweder durch Benzisoxazol-Spaltung von M 9 oder durch azyklische Hydroxylierung von M 11 entstehen; bei Glukuronidierung von M 11 kann M 16

aufzutreten. Neben der unveränderten Ausgangssubstanz können im Urin also sechs verschiedene Metaboliten analysiert werden. [33]

Figure 7

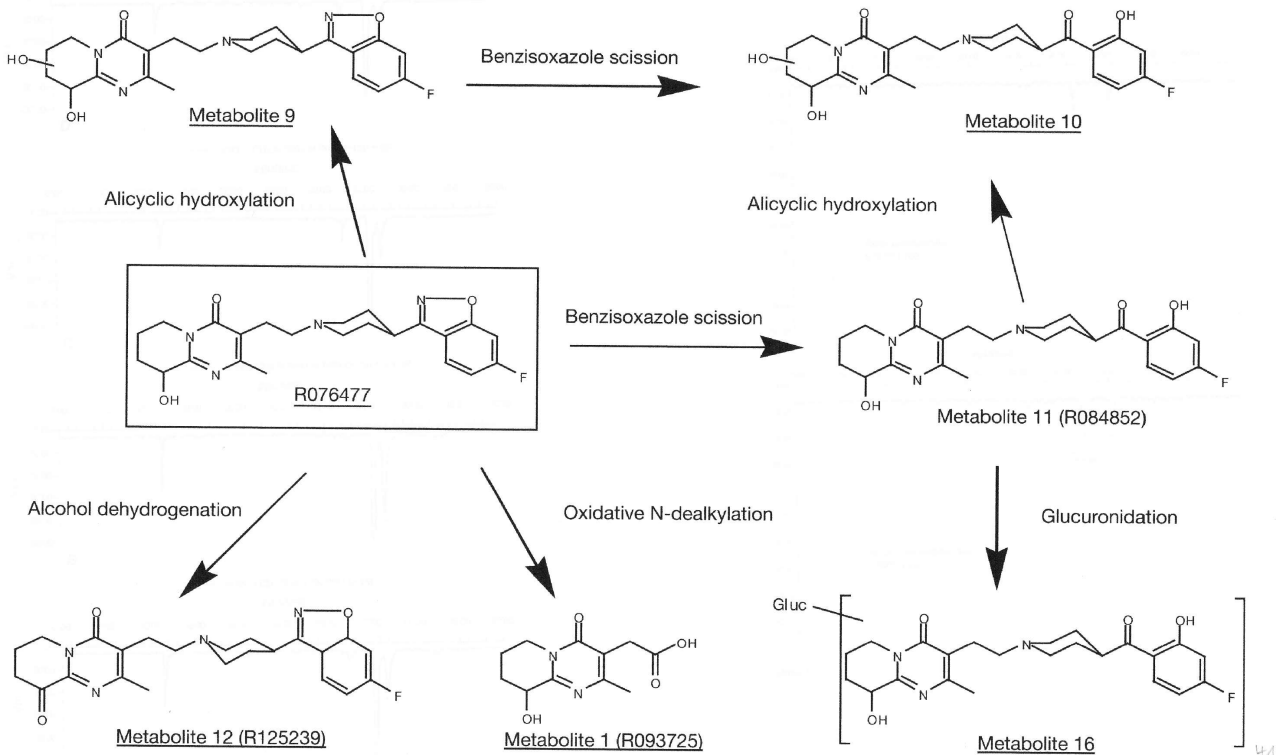


Abbildung 6: “Proposed metabolic scheme for paliperidone in humans“ [33]

### 3.1.6 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### 3.1.6.1 Pharmakologische Klassifizierung

Paliperidon ist ein Neuroleptikum. Der Wirkstoff ist der aktive Metabolit von Risperidon, das schon seit 1994 zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen ist. [34]

Die antipsychotische Wirkung von Paliperidon beruht auf mehreren Mechanismen. Es wirkt stark als zentraler Dopamin(D<sub>2</sub>)-Antagonist, wodurch die Positiv-Symptomatik der Schizophrenie abgeschwächt wird. Auch extrapyramidale Störungen sollen dadurch weniger häufig auftreten. [3]

Außerdem besteht ein Antagonismus des serotoninergeren 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors, der  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -adrenergeren Rezeptoren und des histaminergeren H<sub>1</sub>-Rezeptors. Zu cholinergen, muskarinergen und zu  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -adrenergen Rezeptoren ist keine Affinität vorhanden. [2]

#### 3.1.6.2 Indikation

Der Einsatz von Paliperidon ist zur Behandlung aller Formen der Schizophrenie bestimmt. [35]

Aktuell wurde im Januar 2011 eine Indikationserweiterung vorgenommen, sodass Paliperidon nun auch im Bereich psychotischer oder manischer Symptome schizoaffectiver Störungen eingesetzt werden kann. [36]

#### 3.1.6.3 Wirkungsspektrum

##### *Antipsychotische Wirkung*

Vor der Marktzulassung von Paliperidon wurden zahlreiche Tests und prospektive Studien zur Bestätigung einer klinischen Wirksamkeit und Verträglichkeit durchgeführt.

Dabei handelte es sich um randomisierte Doppelblind-Studien im Vergleich zu einem Placebo und/oder einer langfristig erprobten Vergleichssubstanz.

Die Mindestdauer der Studien betrug sechs Wochen, bei allen Probanden war Schizophrenie diagnostiziert worden.

Als Kriterium zur Kontrolle des Behandlungserfolgs diene vor allem eine Veränderung der PANSS-Werte. [37] PANSS steht für "Positive and Negative Syndrome Scale", diese Skala dient der Einordnung der Positiv- und Negativsymptome.

Allgemein bestand eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paliperidon.

Bis zu einer 5 mg-Dosierung des Wirkstoffes resultierte eine Gleichgewichtskonzentration im Plasma von bis zu 20 µg/l; hier wurde kein zusätzliches Risiko für extrapyramidale Störungen festgestellt.

Bei Werten der Paliperidon-Konzentration im Plasma von 20 µg/l bis 40 µg/l gab es jedoch einen steilen Anstieg des Risikos für EPS. Als Grund hierfür wird eine Belegung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren von über 80% angeführt. [38]

#### *Der Vergleich Paliperidon – Placebo*

Es ergab sich bei allen Dosierungen von Paliperidon eine signifikante Wirkung, die an einer PANSS-Reduktion um bis zu 30% im Vergleich zum Placebo ersichtlich wurde. Die Verbesserung der PANSS-Skala reichte von –7 bis –19 Punktwerten. [39, 37]

Ein zusätzlicher Unterschied zum Placebo war eine Verbesserung der Länge und Tiefe des Schlafes ohne Verstärkung der Müdigkeit tagsüber. [40]

#### *Paliperidon im Vergleich mit der Testsubstanz Olanzapin*

Die Wirkung von Paliperidon ähnelte der in mehreren Studien verwendeten Vergleichssubstanz Olanzapin. [37]

#### *Anwendung bei älteren Patienten*

Bei einer Studie mit älteren Probanden ergab sich im Placebovergleich ebenfalls eine gute klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit. Auffällig waren jedoch bei den älteren Probanden länger anhaltende Pulsanstiege. [29]

#### 3.1.6.4 Therapeutischer Bereich

Als Ziele der Therapie stehen eine schnelle Bekämpfung der Symptome der Schizophrenie, eine Reduktion der Rezidive und die Verbesserung der sozialen Funktionen und Beziehungen im Vordergrund. Für eine möglichst effektive Behandlung wird eine tägliche Paliperidon-Dosierung zwischen 3 mg und 12 mg empfohlen. Es soll im Plasma eine Wirkstoff-Konzentration zwischen 10 µg/l und 20 µg/l bestehen, um eine D<sub>2</sub>-Rezeptorbelegung im Bereich zwischen 70% und 80% zu erreichen. [34, 38, 39]

#### 3.1.6.5 Wirkungseintritt

Eine optimale Wirkung von Paliperidon zeigt sich bereits nach vier bis fünf Tagen parallel zum Erreichen der Gleichgewichtskonzentration im Blutplasma. [41]

#### 3.1.6.6 Wirkdauer

Die maximale Plasmakonzentration wird nach 24 Stunden erreicht. Solange erfolgt ein stetiger Anstieg, danach fällt sie wieder ab. [41] Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 bis 25 Stunden. [11]

#### 3.1.6.7 Therapiedauer

Auch nach Verbesserung der akuten psychotischen Symptomatik sollte die antipsychotische Therapie fortgeführt werden, um Rezidive zu vermeiden oder möglichst gering zu halten.

#### 3.1.6.8 Besonderheiten

Es ist zu beachten, dass die 3 mg-Tablette Lactose enthält; somit darf sie bei hereditärer Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel sowie Glucose-Galaktose-Malabsorption nicht eingenommen werden. [42]

Ein positiver Nebeneffekt von Paliperidon ist die schlafverbessernde Wirkung, die bereits erwähnt wurde.

Eine Besonderheit ist vor allem die innovative Form der Freisetzung nach der OROS-Technologie. OROS steht für osmotic controlled release oral delivery system und ermöglicht eine retardierte Freisetzung nach dem Prinzip der Osmose.

Die Tablette besteht aus drei Kompartimenten, wobei in zwei der Wirkstoff in verschiedenen Konzentrationen vorliegt, im dritten ein Quellmittel.

Nach der Wasseraufnahme im Gastrointestinal-Trakt kommt es zu einer Wirkstofffreisetzung an der Tablettenspitze und zu einer gleichzeitigen Wirkstoffverdünnung im zweiten Kompartiment. Es erfolgt eine langsame Paliperidon-Freisetzung, die eine gleichmäßigere Plasmakonzentration ermöglicht. Daraus ergeben sich eine bessere Effektivität und Verträglichkeit, zudem ist zu Beginn der Einnahme keine Dosistitration erforderlich. Eine Überdosierung wird ebenfalls vermieden, da die biologisch inerte Tablette wieder ausgeschieden wird. [17]

#### 3.1.7 Toxikologische Angaben

##### 3.1.7.1 Unerwünschte Wirkungen unter Paliperidon-Einnahme

Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der mit Paliperidon behandelten Patienten zählten Kopfschmerzen (13,7%), Schlaflosigkeit (12,2%), Akathisie (6,9%), Dyskinesie und Angst (jeweils 6,4%), Tachykardie (6,0%), Sinustachykardie und extrapyramidale Störungen (jeweils 5,7%) und Agitiertheit (5,5%).

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gesamtheit der aufgetretenen Nebenwirkungen im Rahmen der klinischen Studien. [43]

*Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen unter Paliperidon-Einnahme:*

<b>Unerwünschte Wirkungen</b>	<b>Absolut</b>	<b>%</b>
Behandelte Patienten	963	100
Unerwünschte Wirkungen gesamt	689	71,5
<i>Magen-Darm-Trakt gesamt</i>	206	21,4
Übelkeit	39	4,0
Erbrechen	37	3,8
Obstipation	33	3,4
Dyspepsie	32	3,3
Xerostomie	23	2,4
<i>Nervensystem gesamt</i>	358	37,2
Kopfschmerzen	132	13,7
Akathisie	66	6,9
Extrapyramidale Störungen	55	5,7
Somnolenz	49	5,1
Verwirrtheit	48	5,0
Sedierung	38	3,9
<i>Herz-/Kreislauf gesamt</i>	160	16,6
Tachykardie	58	6,0
Sinus-Tachykardie	55	5,7
EKG: verlängertes QTc-Intervall	36	3,7
Hypertonie	28	2,9
Orthostatischer Hypotonus	24	2,5
<i>Skelett/Muskeln gesamt</i>	192	19,9
Dyskinesie	62	6,4
Dystomie	23	2,4
Muskelspasmen	4	0,4
Okulogyration	5	0,5

Muskelsteifigkeit	5	0,5
Tremor	32	3,3
<i>Sonstige gesamt</i>	243	25,2
Schlaflosigkeit	118	12,2
Angst	62	6,4
Agitiertheit	53	5,5
Psychotische Störungen	26	2,7

Die EKG-Auswertung ergab einen höheren Pulsanstieg im Vergleich zur Placebogruppe. Bei 23% der Studienteilnehmer konnte eine Erhöhung auf über 100 Schlägen pro Minute festgestellt werden, wobei die Häufigkeit bei den älteren Patienten zunahm. Eine Verlängerung des QT-Intervalls ergab sich in ähnlichem Maße in der Placebogruppe und bei Paliperidon-Dosierungen von 3 mg bis 12 mg mit 9% bzw. 5-8%, wohingegen es bei der täglichen Paliperidon-Dosierung mit 15 mg zu einem stärkeren Anstieg von 12% kam. Es war auffällig, dass bei den älteren Studienteilnehmern keine kontinuierliche QT-Verlängerung beobachtet wurde, sodass ein vorheriger Ausschluss von Probanden mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen anzunehmen ist. [43]

Im Hinblick auf den Body Mass Index (BMI) ist eine dosisabhängige Zunahme bekannt, vor allem die 15 mg-Dosierung bewirkte einen Anstieg des BMI von 7% in 18% der Fälle, wobei es bei geringeren Wirkstoff-Dosierungen nur 6% bis 9% der Studienteilnehmer in diesem Ausmaß betraf und 5% innerhalb der Placebogruppe. Paliperidon wird aber nicht mit Lipid-Veränderungen in Verbindung gebracht. Des Weiteren traten bei der 15 mg-Dosierung wie auch schon bei Risperidon ein dosisabhängiger Pulsanstieg auf. [44]

Zudem wurden bei Paliperidon-Einnahme eine Zunahme des Prolactins im Serum bei 70% der Männer und 62% der Frauen festgestellt. Im Placebo-Vergleich konnte das nur bei weit- aus geringeren Prozentwerten von 13% bei den Männern und 12% bei den Frauen beobachtet werden. [45]

Im Gegensatz zu den oben genannten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Hypersalivation, Erbrechen und extrapyramidale Störungen weitaus häufiger und nicht so gravierend, dass sie zum Behandlungsabbruch führten.

In einer Studie hatten 6% der Probanden der Paliperidongruppe in der Stabilisierungsphase ernste Nebenwirkungen, wobei in der Doppel-Blind-Phase - im Vergleich zur Placebogruppe mit 16% - nur 8% nach Paliperidon-Gabe ernste Nebenwirkungen aufwiesen. Bei der Betrachtung



tung mehrerer Studien wurde ersichtlich, dass viele Nebenwirkungen psychotische Ausfälle ausmachten. [46]

Innerhalb aller betrachteten Studien mit 1122 Teilnehmern kam es zu insgesamt zehn Todesfällen, wobei fünf der Betroffenen vorher Paliperidon erhielten, einer Olanzapin und vier gehörten der Placebo-Gruppe an. Drei Patienten der Paliperidon-Gruppe begingen Suizid, ein Patient starb an Pneumonie und bei einem anderen Patienten ist die Todesursache unbekannt. Im Allgemeinen gibt es anhand dieser Studien kein erhöhtes Todesrisiko aufgrund von Paliperidoneinnahme. [46]

#### 3.1.7.2 Kontraindikationen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Paliperidon, Risperidon oder gegen sonstige Inhaltsstoffe darf Paliperidon nicht eingenommen werden.

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen weiterhin eine schwere Stenose im Gastro-Intestinal-Trakt, Dysphagie, schwere Nierenschädigung und Stillzeit.

Relative Kontraindikationen sind Krampfanfälle, bestehender Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy-Körperchen, bestehendes Apoplex-Risiko, bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen bzw. QT-Verlängerungen in der Familienanamnese, Prädisposition für Hypotonie und Schwangerschaft.

Da die 3 mg-Tablette Lactose enthält, darf sie nicht Patienten mit hereditärer Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption verordnet werden.

Bei Anzeichen für das maligne neuroleptische Syndrom oder tardive Dyskinesie darf Paliperidon ebenfalls nicht verabreicht werden. [47]

#### 3.1.7.3 Behandlung von Vergiftungen

Bei Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen wie Freimachen und Offenhalten der Atemwege, angemessene Sauerstoff-Versorgung und in schwereren Fällen Beatmung angezeigt. Zudem sollte eine Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen und die Aufzeichnung eines EKGs erfolgen, um Arrhythmien auszuschließen bzw. zu erkennen.

Im Falle eines Kreislaufkollapses müssen intravenös Flüssigkeit und/oder Sympathomimetika gegeben werden. Wenn bereits Bewusstlosigkeit eingetreten ist, müssen Intubation, Magenspülung und eine Gabe von Aktivkohle und Laxans durchgeführt werden.

Bei schweren extrapyramidalen Störungen sind Anticholinergika-Gabe und eine engmaschige Überwachung und Kontrolle unerlässlich.

Ein spezifisches Antidot zu Paliperidon existiert nicht. [3]

#### 3.1.7.4 Wechselwirkungen

##### *Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

Bei der Anwendung von Antiarrhythmika der Klassen IA (Chinidin, Disopyramid) und III (Amiodaron, Sotalol) ist Vorsicht geboten.

##### *Andere zentralwirksame Arzneimittel*

Anxiolytika, andere Antipsychotika, Hypnotika, Opioide oder Alkohol können ebenfalls die Wirkung von Paliperidon beeinflussen.

##### *Medikamente, die die Anfallsschwelle herabsetzen*

Bei der gleichzeitigen Einnahme von beispielsweise Phenothiazinen, Butyrophenonen, Trizyklika, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Tramadol oder Mefloquin muss mit epileptischen Anfällen gerechnet werden.

##### *Levodopa und andere Dopamin-Agonisten*

Hier kann Paliperidon eine Antagonisierung der Wirkung dieser Medikamenten-Gruppe bewirken.

##### *Arzneimittel mit Potenzial zur Auslösung einer orthostatischen Hypotonie*

In Kombination von Paliperidon mit anderen Antipsychotika oder Trizyklika ist ein additiver Effekt möglich, sodass es zu einer orthostatischen Hypotonie kommen kann.

##### *Medikamente mit Auswirkung auf die gastro-intestinale Passagezeit*

Eine veränderte Resorption und somit Wirkstofffreisetzung von Paliperidon muss bei bestimmten Arzneistoffen wie zum Beispiel Metoclopramid beachtet werden, die die Passagezeit beeinflussen können.

##### *Risperidon*

Von einer gleichzeitigen Einnahme von Paliperidon und Risperidon wird abgeraten, um eine additive Paliperidon-Exposition zu vermeiden.

### *Andere*

Ebenso können bei einigen Antihistaminika, einigen anderen Antipsychotika und einigen Anti-Malaria-Wirkstoffen (Mefloquin) Wechselwirkungen auftreten. Da diese Medikamente die QT-Zeit verlängern und dies auch bei Paliperidon beobachtet wurde, muss eine gleichzeitige Einnahme verhindert werden, um keine zu starke Beeinflussung des Herzrhythmus hervorzurufen.

Mit Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P-450- Isoenzyme metabolisiert werden, wurden hingegen keine klinisch bedeutsamen pharmakologischen Wechselwirkungen dokumentiert. [48]

### *Rauchen*

Bei Rauchern muss keine Dosisanpassung von Paliperidon durchgeführt werden, da Paliperidon kein Substrat für das Enzym CYP1A2 darstellt. Somit wird die Freisetzung durch Rauchen nicht beeinflusst. [17]

### 3.1.7.5 Toxizitätsprüfungen

#### *Akute Toxizität*

Die akute Toxizität wurde an Mäusen und Ratten untersucht. Bei oraler Gabe von Paliperidon kam es bei den Ratten zu einer LD<sub>50</sub> von über 20 mg/kg KG (Kilogramm/Körpergewicht) bis 40 mg/kg KG, bei den Mäusen zu einer wesentlich höheren LD<sub>50</sub> von über 80 mg/kg KG. Bei parenteraler Verabreichung waren die Maximal-Werte der LD<sub>50</sub> bei den Mäusen 10 mg/kg KG, bei den Ratten 40 mg/kg KG. [49]

#### *Chronische Toxizität*

Im Bereich der chronischen Toxizität lag nur ein Wert für die Tagesdosis ohne Schädigung von Ratten von 0,63 mg/kg KG vor. Dieser bezieht sich auf orale Applikation innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten. [49]

#### *Reproduktionstoxikologie*

Bezüglich der Fertilität männlicher Ratten wurde keine Beeinträchtigung ersichtlich. Bei weiblichen Individuen zeigte sich hingegen ein leichter Anstieg der Verlustrate vor der Implantation bei Verabreichung einer Tagesdosis von 2,5 mg/kg KG über 21 Tage. [50]

Im Hinblick auf die Embryotoxizität und Fetotoxizität wurde bei Kaninchen ein geringer Anstieg der Verluste nach Implantation der Eizelle bei einer täglichen Gabe von 5 mg/kg KG des Wirkstoffes beobachtet.

Die vorausgegangenen Angaben zur Reproduktionstoxikologie werden jedoch nur als sehr bedingt aussagekräftig in Bezug auf den Menschen eingestuft. [50]

Bei Untersuchung der peri- bzw. postnatalen Entwicklung wurde bei Ratten ein Übertritt von Paliperidon in die Muttermilch festgestellt. [50]

#### *Mutagenitätsstudien*

In-vitro-Tests an Lymphom-Zellen (L5178Y-Zellen) von Mäusen und mikronukleäre in-vivo-Tests im Knochenmark von Ratten ergaben keinen Anhalt für genotoxisches Potenzial von Paliperidon. [49]

#### *Cancerogenitätsstudien*

Hier wurde auf die Studien mit Risperidon an Mäusen und Ratten zurückgegriffen: Es bestand ein statistisch signifikanter Anstieg von Adenomen der Hirnanhangdrüse, der endokrinen Pankreas und von Brustdrüsen-Adenocarcinomen. Allerdings besteht auch hier eine sehr geringe Aussagekraft hinsichtlich der Anwendung am Menschen. [50]

### 3.1.7.6 Spezielle Verträglichkeitsprüfungen

#### *Immunotoxizität*

Bei der Immunotoxizitätsprüfung wurde keine Auswirkung von Paliperidon auf die Funktion der T-Zell-Antikörper-Antwort bzw. -Immunität festgestellt. [49]

#### *Ecotoxizität*

Bei Paliperidon handelt es sich nicht um eine PBT-Substanz, also um keine Substanz von persistentem, bioakkumulierbarem bzw. toxischem Charakter, somit ist ein Risiko für Abwasser-Mikroorganismen unwahrscheinlich. [49]

#### *Schwangerschaft*

Zur Anwendung von Paliperidon in der Schwangerschaft liegen keine hinreichenden Daten vor. Im Tierversuch zeigten sich beim Säugling lang anhaltende, reversible, neurologische Störungen extrapyramidaler Art. [48]

Auch wenn diese Erkenntnisse nicht unbedingt auf den Menschen übertragbar sind, sollte Paliperidon während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, um die genannten Störungen beim Säugling zu vermeiden; allerdings sollte auch kein abruptes Absetzen erfolgen. [26]

#### *Verkehrstauglichkeit*

Die Verkehrstauglichkeit wird durch Paliperidon gering bis mäßig eingeschränkt. Aus diesem Grund sollten vor dem Erkennen der individuellen Empfindlichkeitsschwelle keine Fahrzeuge geführt und keine Maschinen bedient werden. [48]

### 3.1.8 Präparate-spezifische Eigenschaften

#### 3.1.8.1 Handelsname

In Deutschland und in der Schweiz kam Paliperidon unter dem Handelsnamen Invega® auf den Markt. [51] In Österreich wurde die Zulassung aufgrund des Fehlens einer Kleinpackung verweigert. [55]

Im März 2011 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für Paliperidon als Depot-Form unter dem Handelsnamen Xeplion®. [52]

#### 3.1.8.2 Hersteller

Paliperidon wird von der Janssen-Cilag GmbH mit dem deutschen Firmenstandort in Neuss hergestellt. Es handelt sich hier um eine Tochtergesellschaft des Healthcare-Konzerns Johnson & Johnson.

#### 3.1.8.3 Applikations- und Handelsformen

Paliperidon ist momentan nur für die orale Verabreichung vorgesehen. Tabletten sind in Deutschland in den Dosierungen 3 mg, 6 mg und 9 mg erhältlich. Zudem wird noch eine 12 mg-Tablette gefertigt. [17] Außerdem liegt Paliperidon nun auch als Depot-Form vor. [52]

#### 3.1.8.4 Zusammensetzung der Tabletten

Zusätzlich zu der jeweils angegebenen Dosis Paliperidon enthalten die Tabletten im Kern Macrogol 200000, Natriumchlorid, Povidon, Stearinsäure, Butylhydroxytoluol E321,

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O E172, Macrogol 7000000, Eisen(III)-oxid E172, Hyetellose, Macrogol 3350 und Celluloseacetat.

Der Farblack besteht aus Hypromellose, Titandioxid E171, Lactose-Monohydrat, Triacetin und Carnaubawachs, die Drucktinte aus Eisen(II,III)-oxid E172, Propylenglykol und Hypromellose. [53]

#### 3.1.8.5 Zugelassene Indikationen

In Deutschland wurde Paliperidon 2007 zur Behandlung der Schizophrenie eingeführt [51], seit 2011 besteht auch eine Zulassung „zur Behandlung psychotischer und manischer Symptome bei schizoaffectiven Störungen“. [60] Seit Mai 2008 besteht auch eine Zulassung in der Schweiz. [54]

#### 3.1.8.6 Dosierung (Tagesdosis)

Die empfohlene Tagesdosis von Paliperidon liegt zwischen 3 mg und 12 mg, die empfohlene Startdosis beträgt 6 mg. [37]

#### *Bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Wenn eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 50 ml/min bis weniger als 80 ml/min vorliegt, wird eine tägliche Paliperidon-Dosis von 3 mg empfohlen. Da es zu einer erhöhten Paliperidon-Konzentration im Plasma kommt, ist hier eine Dosisanpassung sinnvoll. [47, 27]

#### *Bei eingeschränkter Leberfunktion*

Bei leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich, bei schwerer Einschränkung sollte Paliperidon nicht angewendet werden, da hierzu keine Untersuchungsergebnisse vorliegen. [47]

#### *Schwangerschaft und Stillperiode*

Eine Anwendung wird hier nicht empfohlen, da es zu Auswirkungen auf den Säugling kommt. Jedoch sollte kein abruptes Absetzen von Paliperidon erfolgen. [26]

#### *Im Alter*

Generell erfolgt im Alter die gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen, bei Demenz ist Vorsicht geboten. [47]

### *Anwendungshinweise*

Die Tablette soll unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden, um die spezielle Wirkstofffreisetzung zu garantieren. [35]

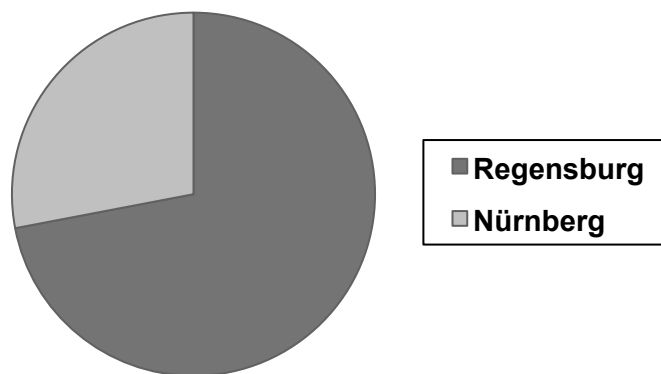
## 3.2 Retrospektive klinische Anwendungsbeobachtung

### 3.2.1. Patientenkollektiv

#### 3.2.1.1 Demographische Daten

##### *Gesamtauswertung*

Insgesamt wurden die Krankengeschichten von 100 Patienten ausgewertet, es stammten 72 Patienten aus Regensburg und 28 aus Nürnberg. 51 der Patienten waren männlich, 49 weiblich.



*Abbildung 7: Ortsverteilung der Patienten*

*Tabelle 3: Altersstruktur gesamt*

Alter	Anzahl	Prozent
0-20	3	3,0
21-30	35	35,0
31-40	26	26,0
41-50	22	22,0
51-60	9	9,0
61-70	4	4,0
Älter als 70	1	1,0

Die meisten Patienten befanden sich mit 35,0% aller untersuchten Patienten in der Altersgruppe von 21-30 Jahren, gefolgt von den über 30-Jährigen mit 26,0% und den über 40-Jährigen



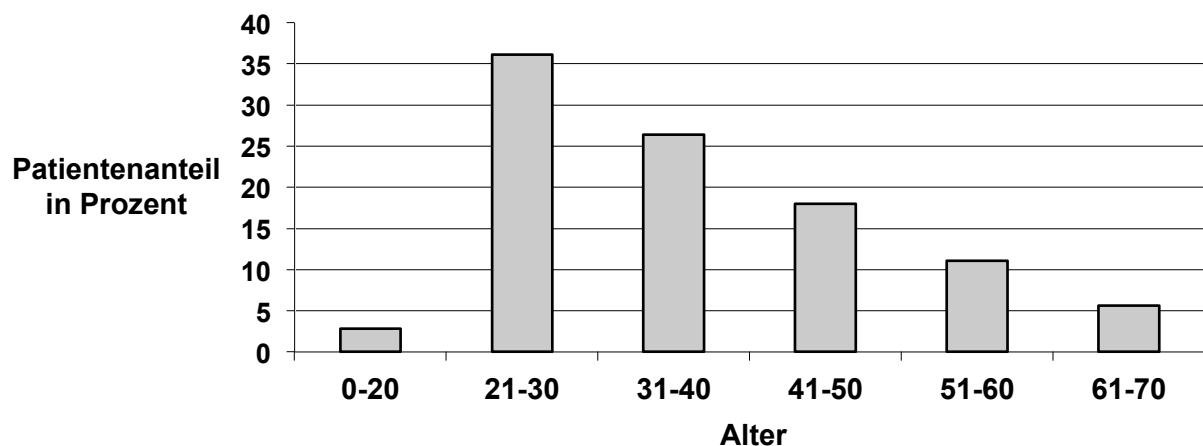
mit 22,0%. Die übrigen Altersgruppen waren geringer vertreten. Das Durchschnittsalter lag bei 37,5 Jahren. Die Anzahl der Klinikaufenthalte reichte von 1-103, hier war der Durchschnitt 6,0.

### *Regensburg*

In Regensburg wurden die Patienten-Akten von 39 männlichen und 33 weiblichen Patienten berücksichtigt, das sind 54,2% bzw. 45,8% der Regensburger Patienten.

*Tabelle 4: Altersstruktur in Regensburg*

Alter	Anzahl	Prozent
0-20	2	2,8
21-30	26	36,1
31-40	19	26,4
41-50	13	18,0
51-60	8	11,1
61-70	4	5,6
Älter als 70	0	0



*Abbildung 8: Altersverteilung in Regensburg*

In Regensburg waren ca. ein Drittel der Patienten zwischen 21 und 30 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug hier 37,7 Jahre. Die mittlere Anzahl der Klinikaufenthalte in Regensburg lag bei 6,9.

## Nürnberg

In Nürnberg wurden 12 Krankengeschichten männlicher Patienten und 16 Krankengeschichten weiblicher Patienten untersucht, was Prozentsätzen von 42,9% bzw. 57,1% entspricht.

Tabelle 5: Altersstruktur in Nürnberg [1]

Alter	Anzahl	Prozent
0-20	1	3,6
21-30	9	32,1
31-40	7	25,0
41-50	9	32,1
51-60	1	3,6
61-70	0	0
Älter als 70	1	3,6

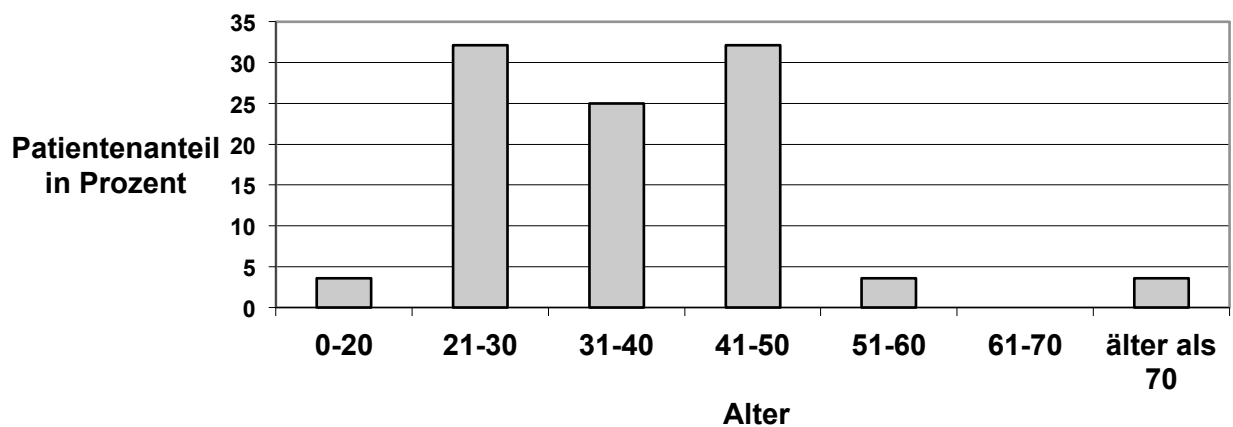


Abbildung 9: Altersverteilung in Nürnberg

Das Durchschnittsalter der Nürnberger Patienten lag bei 37 Jahren; die meisten Patienten waren in den mittleren Altersgruppen zwischen 21 und 50 vertreten, nur sehr wenige waren unter 20 bzw. über 51 Jahre alt.

### 3.2.1.2 Diagnosen nach ICD-10

*Tabelle 6: Psychische und Verhaltensstörungen*

Diagnose	ICD-10	Gesamt	Regensburg	Nürnberg
1. Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen				
1.1 Schizophrenie	F 20			
1.1.1 Paranoide Schizophrenie	F 20.0	49	32	17
1.1.2 Hebephrene Schizophrenie	F 20.1	5	5	0
1.1.3 Katatone Schizophrenie	F 20.2	2	2	0
1.1.4 Undifferenzierte Schizophrenie	F 20.3	1	1	0
1.1.5 Schizophrenes Residuum	F 20.5	2	1	1
1.1.6 Schizophrenia simplex	F 20.6	1	1	0
1.2 Schizotype Störung	F 21	1	0	1
1.3 Akute vorübergehende psychotische Störungen	F 23	1	1	0
1.4 Schizoaffective Störungen	F 25			
1.4.1 Schizoaffective Störung, gegenwärtig manisch	F 25.0	2	1	1
1.4.2 Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv	F 25.1	4	3	1
1.4.3 Gemischte schizoaffective Störung	F 25.2	1	1	0
2. Affektive Störungen				
2.1 Bipolare affektive Störung	F 31			
2.1.1 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	F 31.1	1	0	1
2.1.2 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	F 31.5	1	1	0
2.1.3 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	F 31.6	2	2	0

2.2 Depressive Episode	F 32			
2.2.1 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	F 32.2	1	0	1
2.2.2 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	F 32.3	1	0	1
2.3 Rezidivierende depressive Störung	F 33			
2.3.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	F 33.1	1	1	0
2.3.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	F 33.2	4	3	1
2.3.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	F 33.3	3	3	0
3. Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen				
3.1 Andere Angststörungen	F 41			
3.1.1 Angst und depressive Störung, gemischt	F 41.2	1	1	0
3.2 Zwangsstörung	F 42			
3.2.1 Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	F 42.0	1	1	0
3.3 Akute Belastungsreaktion	F 43			
3.3.1 Posttraumatische Belastungsstörung	F 43.1	2	2	0
4. Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen				
4.1 Spezifische Persönlichkeitsstörungen	F 60			
4.1.1 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	F 60.3	5	5	0
4.2 Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	F 61	1	1	0
5. Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend				
5.1 Hyperkinetische Störungen	F 90			
5.1.1 Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	F 90.0	1	1	0

6. Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen				
6.1 Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	F 06			
6.1.1 Organische wahnhafte Störung	F 06.2	1	1	0
6.1.2 Organische emotional labile Störung	F 06.6	1	1	0
6.2 Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	F 07			
6.2.1 Organische Persönlichkeitsstörung	F 07.0	1	1	0
7. Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen				
7.1 Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide	F 11			
7.1.1 Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide, Abhängigkeitssyndrom	F 11.2	2	0	2
7.2 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide	F 12			
7.2.1 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide, psychotische Störung	F 12.5	1	0	1

60 Patienten (60,0%) litten an einer Form der Schizophrenie, es waren 42 aus Regensburg und 18 aus Nürnberg. Als häufigste Form lag die paranoide Schizophrenie vor, von der 49 (49,0% aller Patienten) betroffen waren, 32 aus Regensburg und 17 aus Nürnberg.

Die restlichen 40 Patienten hatten andere psychische oder Verhaltensstörungen wie schizotypische oder wahnhafte Störungen, affektive Störungen, neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen.

Wenige Patienten wiesen Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen oder psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen auf.

In Tabelle 6 sind die einzelnen Hauptdiagnosen der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung aufgeführt. In vielen Fällen sind zur Hauptdiagnose Nebendiagnosen dokumentiert worden,

was die Komplexität psychischer Erkrankungen deutlich macht. Aufgrund der Vielfalt von Symptomen ist bei der Aufnahme psychotischer Patienten die Diagnose oft nicht sofort eindeutig erkennbar.

Der Wirkstoff Paliperidon wurde unter anderem bei akuten Angst- und Panikattacken als auch bei Wahnvorstellungen eingesetzt; dies geschah in einigen Fällen im Rahmen einer off-label-Behandlung. Der Wirkstoff wurde also nach ärztlichem Ermessen auch angewendet, wenn eine nicht ausdrücklich zugelassene Diagnose vorlag, denn nicht bei allen Patienten wurde Schizophrenie diagnostiziert.

Bis Dezember 2008 bestand zusätzlich zur Behandlung der Schizophrenie eine Indikation zur Anwendung des Wirkstoffes Paliperidon zur Behandlung akuter manischer Episoden bei bipolaren Störungen. Diese Indikation wurde jedoch aufgrund unzureichender Studien auf diesem Gebiet vom Hersteller zurückgezogen.

Betrachtet man nun die endgültige Indikationsstellung bei Entlassung bis 2008, bekamen 33,0% aller Patienten Paliperidon im Rahmen einer off-label-Behandlung verabreicht, insgesamt 37,5% der Regensburger und 21,4% der Nürnberger Patienten. Die Therapie in diesen Fällen wurde vom behandelnden Arzt nach dem sorgfältigen Abwägen verschiedener Gesichtspunkte wie Schwere der Erkrankung, Möglichkeit einer alternativen Therapie oder Wahrscheinlichkeit des Behandlungserfolgs eingeleitet.

### 3.2.1.3 Comorbidität

Insgesamt 38 Patienten (38,0%) hatten neben der psychischen Erkrankung keine weiteren Erkrankungen, 20 Patienten in Regensburg (27,8%) und 18 in Nürnberg (64,3%).

Zusätzliche psychische Erkrankungen neben der Hauptdiagnose wurden bei 36,1% aller Regensburger und 28,6% aller Nürnberger Patienten dokumentiert, auf die Gesamtheit der Patienten bezogen sind dies 34,0%.

35,5% dieser 34,0%, also aller Patienten mit zusätzlicher psychischer Erkrankung, wiesen ebenfalls eine somatische Erkrankung auf.

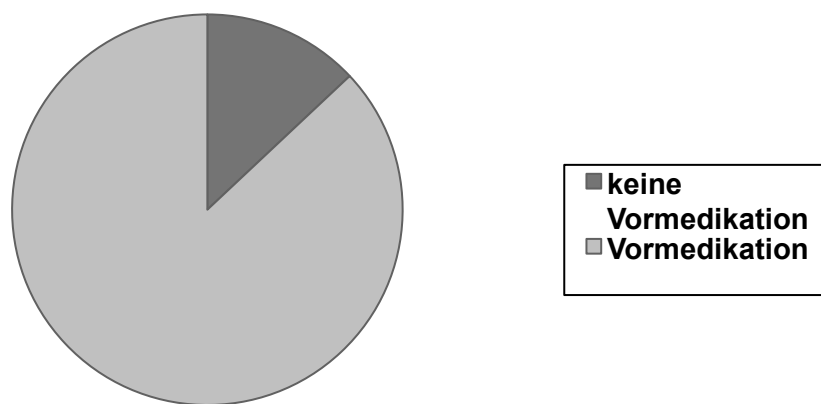
Insgesamt war bei 36,0% aller Fälle jeweils mindestens eine somatische Erkrankung bekannt. Hier handelte es sich in den meisten Fällen um Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie beispielsweise Hypertonie, seltener Thrombose, Aorten- oder Mitralklappeninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie, Tachykardie und Z.n. Endokarditis, gefolgt von den Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Adipositas, Hypothyreose und Struma.

Weniger häufig traten Organerkrankungen wie Hepatitis B und C, Autoimmunhepatitis, Pneumonie, kompensierte Niereninsuffizienz und chronische Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Tinnitus, Neurodermitis, Psoriasis, Morbus Crohn und Osteoporose auf.

Zudem wurden bei einzelnen Patienten Colonpolypen, Z.n. Tuberkulose und Z.n. Schädel-Hirn-Trauma dokumentiert.

#### 3.2.1.4 Vormedikation

Nur sieben Patienten (9,7%) in Regensburg und sechs (21,4%) in Nürnberg, d.h. insgesamt 13,0% aller Patienten erhielten vor der Behandlung mit Paliperidon kein anderes Medikament.



*Abbildung 10: Vormedikation*

Mit 65,0% bekam der überwiegende Anteil aller Patienten zuvor ein anderes Neuroleptikum verabreicht.

Durch einen veränderten Wirkungsmechanismus im Vergleich zu einigen länger erprobten Neuroleptika können bei der Paliperidon-Therapie eine Besserung der Negativsymptome und eine geringere Auslösung von Dyskinesien erreicht werden.

65,0% nahmen also bereits ein anderes Neuroleptikum ein, das aus unterschiedlichen Gründen abgesetzt wurde – dies betraf 65,2% aller Patienten in Regensburg und 64,3% in Nürnberg.

In Nürnberg wurde das vorher gegebene Neuroleptikum in vier Fällen in Kombination mit einem Antidepressivum verabreicht.

Benzodiazepine und Antidepressiva wurden ebenfalls vor der stationären Aufnahme verabreicht. Erstere erhielten insgesamt 14,0%, 16,7% der Patienten in Regensburg und 7,1% in Nürnberg. Letztere nahmen 5,0% ein; 4,2% der Regensburger und 7,1% der Nürnberger Patienten.

Bei einer Person in Regensburg wurde ein Psychostimulanz und bei zwei ein Antiepileptikum eingesetzt.

*Tabelle 7: Verteilung der Vormedikation*

<b>Psychopharmakon</b>	<b>Gesamt</b>	<b>Regensburg</b>	<b>Nürnberg</b>
anderes Neuroleptikum	65	47	18
Antidepressivum	5	3	2
Benzodiazepin	14	12	2
Psychostimulanz	1	1	0
Antiepileptikum	2	2	0
keine Vormedikation	13	7	6

Als häufigste Vormedikation wurden bei 9,0% aller Patienten Abilify (Regensburg: sieben, Nürnberg: zwei), bei 9,0% Risperdal (Regensburg: drei, Nürnberg: sechs) und bei 4,0% Zyprexa (Regensburg: zwei, Nürnberg: zwei) aufgeführt.

Sechs der 70 Patienten, die nach der stationären Aufnahme sofort mit Paliperidon behandelt wurden, hatten vorher bereits ein Neuroleptikum eingenommen, das auf dem konventionellen Wirkungsmechanismus beruht, bei dem in der Regel stärkere extrapyramidale Nebenwirkungen zur Ausprägung kommen. Hier wurde Haldol mit insgesamt drei Verordnungen (Regensburg: zwei, Nürnberg: ein Patient) am häufigsten angewandt.

Bei 30 Patienten wurde vor Paliperidon zuerst ein anderer Wirkstoff verabreicht, dies betraf 36,1% der Patienten in Regensburg und 14,3% der Patienten in Nürnberg. Hier waren als Vormedikation während des stationären Aufenthaltes mit am häufigsten andere Neuroleptika ausgewählt worden, die 25,0% aller Patienten verabreicht bekamen; 30,6% der Regensburger und 10,7% der Nürnberger Patienten. In 6,0% aller Fälle wurde mit Abilify therapiert; dieses Medikament wurde in Nürnberg nicht in der Klinik als Vormedikation verordnet. Außerdem kam Risperdal bei 6,9% der Regensburger und 3,6% der Nürnberger Patienten zum Einsatz, gefolgt von 6,9% der Fälle, in denen Zyprexa gegeben wurde; dies war nur in Regensburg der Fall.

### 3.2.1.5 Absetzgründe der Vormedikation

Die Vormedikation wurde aus verschiedenen Gründen abgesetzt. 43,0% aller Patienten wurde Paliperidon wegen unzureichender Wirksamkeit der Vormedikation verabreicht, ebenfalls



43,0% wegen unerwünschter Wirkungen der Vormedikation, 5,1% wegen mangelnder Compliance und 1,3% wegen psychopathologischer Verschlechterung. Keine Angabe zu den Absetzgründen der Vormedikation wurde in 7,6% der Fälle gemacht.

Als Absetzgründe wurden bei Abilify (angewendet bei 17,2% aller Patienten mit Vormedikation) hauptsächlich mangelnde Wirksamkeit, bei Risperdal (angewendet bei 16,1% aller Patienten mit Vormedikation) vor allem unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie extrapyramidal-motorische Symptome angegeben.

### 3.2.2 Therapie mit Paliperidon

#### 3.2.2.1 Dosierung von Paliperidon

Der Hersteller empfiehlt beim gesunden Erwachsenen eine tägliche Dosierung von 6 mg zur Schizophrenie-Behandlung. In bestimmten Fällen kann die tägliche Dosis auf 3 mg bzw. 9 mg oder 12 mg angepasst werden. Bei allen Dosierungen kann eine ausreichende antipsychotische Wirkung erreicht werden.

In den untersuchten Krankengeschichten wurde Paliperidon insgesamt mit durchschnittlich 6,4 mg/Tag etwas höher dosiert, wobei zwischen Regensburg mit durchschnittlich 6,37 mg/Tag und Nürnberg mit 6,39 mg/Tag kein nennenswerter Unterschied bestand.

*Tabelle 8: Endgültige Dosisverteilung*

<b>Dosierung</b>	<b>Gesamt</b>		<b>Regensburg</b>		<b>Nürnberg</b>	
3 mg	18	18,0%	14	19,4%	4	14,3%
6 mg	55	55,0%	37	51,5%	18	64,3%
9 mg	17	17,0%	14	19,4%	3	10,7%
12 mg	9	9,0%	6	8,3%	3	10,7%
15 mg	1	1,0%	1	1,4%	0	0%

Somit wurden 55,0% aller Patienten täglich 6 mg Paliperidon verabreicht, 18,0% erhielten 3 mg und 17,0% 9 mg des Wirkstoffes. Bei 10,0% wurde eine höhere Dosierung über 12 mg vorgenommen.

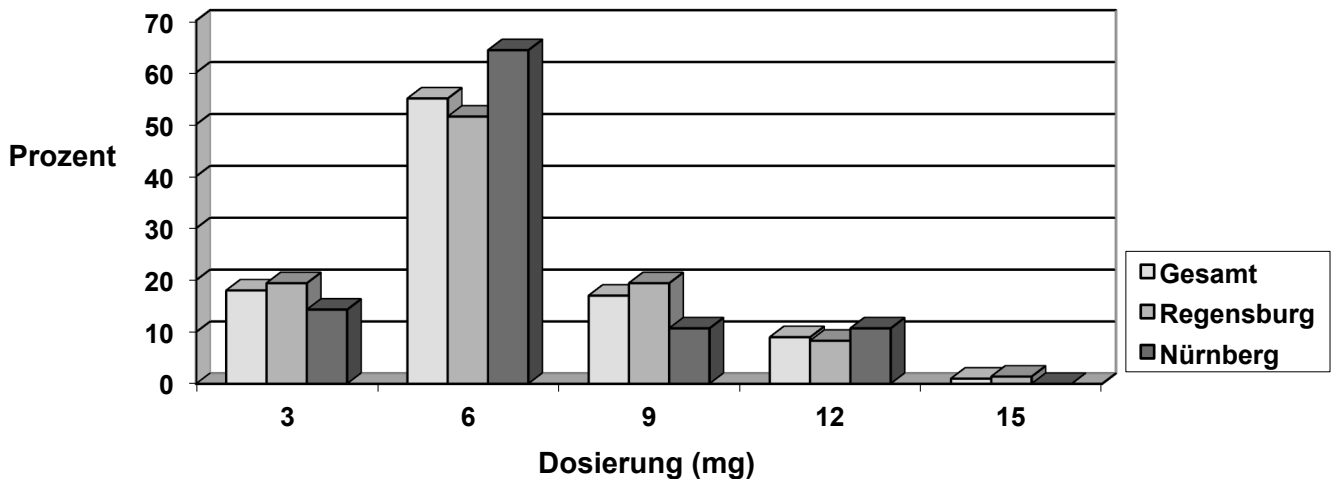


Abbildung 11: Dosierung

Anhand dieser Übersicht wird offensichtlich, dass die endgültigen Dosierungen von Paliperidon in Regensburg und Nürnberg ähnlich gewählt wurden, die Anzahl der 6 mg-Dosierungen war in Nürnberg mit 64,3% höher als in Regensburg (51,5%), dafür lagen die 3 mg- und die 9 mg-Dosierungen etwas unter dem Regensburger Durchschnitt.

Bei älteren Patienten sollte vor Paliperidon-Einnahme eine Überprüfung der Nierenfunktion stattfinden und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Vorsicht geboten ist ebenfalls bei Demenz oder bei Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall vorliegt oder die im EKG eine verlängerte QT-Zeit aufweisen. Allerdings waren solche Fälle nicht unter den untersuchten Krankenakten, Patienten über 65 Jahren waren mit zwei in Regensburg und einem in Nürnberg die Ausnahme. Hier war eine Dosisanpassung jedoch nicht notwendig.

### 3.2.2.2 Behandlungsdauer mit Paliperidon

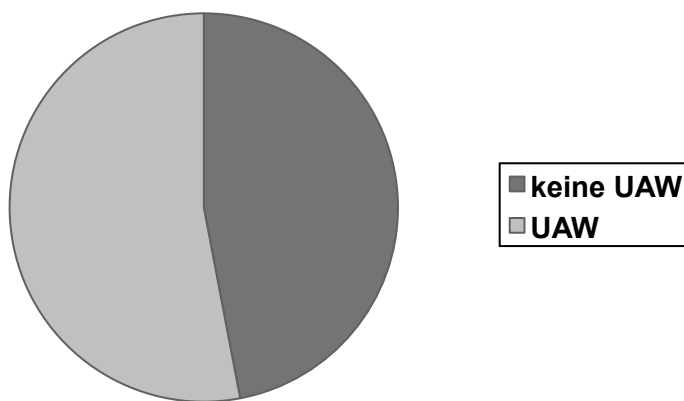
Insgesamt wurden die Patienten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes durchschnittlich 52,7 Tage mit Paliperidon behandelt, wobei in Regensburg mit durchschnittlich 61,6 Tagen eine deutlich längere Behandlung stattfand als in Nürnberg mit 30,1 Tagen.

*Tabelle 9: Behandlungsdauer mit Paliperidon*

<b>Tage</b>	<b>Gesamt</b>		<b>Regensburg</b>		<b>Nürnberg</b>	
0-10	11	11,0%	6	8,3%	5	17,9%
11-20	17	17,0%	10	13,9%	7	25,0%
21-30	15	15,0%	9	12,5%	6	21,4%
31-40	8	8,0%	6	8,3%	2	7,1%
41-50	11	11,0%	8	11,1%	3	10,7%
51-60	6	6,0%	5	6,9%	1	3,6%
61-70	10	10,0%	7	9,7%	3	10,7%
71-80	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
81-90	6	6,0%	6	8,3%	0	0%
91-100	3	3,0%	2	2,8%	1	3,6%
101-110	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
111-120	3	3,0%	3	4,2%	0	0%
121-130	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
131-140	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
151-160	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
161-170	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
181-190	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
191-200	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
241-250	1	1,0%	1	1,4%	0	0%
261-270	1	1,0%	1	1,4%	0	0%

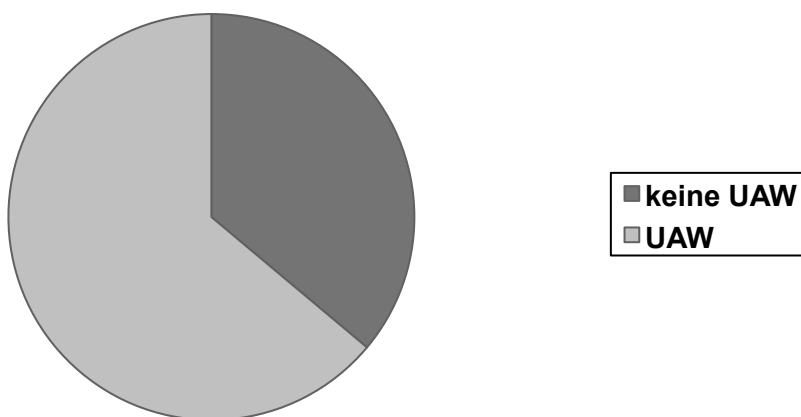
### 3.2.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Paliperidon

Während der Behandlung mit Paliperidon traten bei 53 Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen in unterschiedlicher Ausprägung auf, in neun Fällen wurde die Medikation aus diesem Grund umgestellt. 47 Patienten hatten keine arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen.



*Abbildung 12: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Gesamt)*

In Regensburg zeigten sich bei 46 Patienten (63,9%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, 26 (36,1%) hatten keinerlei derartige Beschwerden.



*Abbildung 13: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Regensburg)*

Im Gegensatz dazu überwog in Nürnberg der Patientenanteil mit 21 Personen (75,0%), die nicht unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen litten, nur sieben Patienten (25,0%) zeigten Anzeichen arzneimittelbezogener Nebenwirkungen.

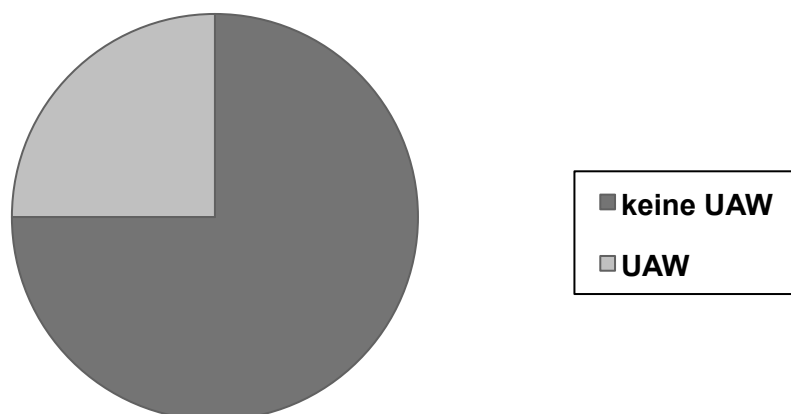


Abbildung 14: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nürnberg)

Im Allgemeinen waren mit 45,0% die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen Störungen des Nervensystems (vor allem Unruhe, Schwindel, EPMS und Müdigkeit). Außerdem kam es zu Beschwerden im Bereich des Verdauungstraktes und Hautveränderungen. Darüber hinaus traten weniger häufig Gewichtszunahmen, Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und in einem Fall eine Stoffwechselstörung auf.

#### ***Unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Paliperidon-Einnahme (Gesamt)***

***(Mehrfachnennungen möglich)***

Tabelle 10: UAW nach Paliperidon-Einnahme (Gesamt)

<b>Art</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (im Bezug auf alle Patienten)</b>	<b>Möglicherweise mitverantwortliche Medikamente</b>
<b>Verdauungstrakt</b>	<b>8 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>8</b>	<b>8,0</b>	
Bauchschmerzen	1	1,0	Alna, Augmentan, Ergenyl chrono, Marcumar, Tavor
Hypersalivation	1	1,0	
Magenschmerzen	1	1,0	Pantozol

Obstipation	1	1,0	Bifiteral, Delix, Neurocil, Pantozol, Promethazin, Saroten retard, Seroquel, Seroxat, Spasmex, Trevilor retard
Obstipation	1	1,0	Seroquel
Übelkeit	1	1,0	Abilify, Akineton retard, Cipramil, Ferro-Sanol- duodenal, Kalinor retard, Melneurin, Pantozol, Solian, Tavor, Timonil
Übelkeit	1	1,0	Ritalin, Strattera, Ximovan
Übelkeit mit Magendruck	1	1,0	ACC, Akineton, Augmentan, Cipralex, Ergenyl chrono, Lamictal, Lyrica, Pantozol, Ritalin, Zolofit
<b>Nervensystem</b>	<b>72 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>45</b>	<b>45,0</b>	
Akathisie (ruckartig)	1	1,0	
Augenkrämpfe	1	1,0	Abilify
Augentrockenheit	1	1,0	Seroquel
Beinschmerzen	1	1,0	Valium, Neurocil
Beinunruhe	1	1,0	Abilify, Cipramil, Remergil
Beinunruhe	1	1,0	Cymbalta, Elmendos
Beinunruhe	1	1,0	Valium
Beinunruhe	1	1,0	Seroquel, Zyprexa
Beinunruhe	1	1,0	
Dyskinesien	1	1,0	

Extrapyramidalmotorische Symptome	1	1,0	Abilify, Melneurin, Solian, Zyprexa
Extrapyramidalmotorische Symptome	1	1,0	Valium, Saroten retard, Zyprexa velo
Grübelzwang	1	1,0	
Hitzewallungen	1	1,0	Cipramil
Konzentrationsstörungen	2	2,0	
Kopfschmerzen	1	1,0	Cipramil
Kopfschmerzen	1	1,0	
Müdigkeit	1	1,0	Cipramil
Müdigkeit	1	1,0	Eunerpan, Lyogen, Tavor
Müdigkeit	1	1,0	Paspertin
Müdigkeit	1	1,0	Seroquel, Zopiclon, Zyprexa
Müdigkeit	1	1,0	Seroxat
Müdigkeit	1	1,0	Tavor
Müdigkeit	2	2,0	
Nackenstarre	1	1,0	
Orofaziale EPMS	1	1,0	Lyogen
Schlafstörungen	1	1,0	Abilify
Schlafstörungen	1	1,0	Concerta
Schlafstörungen	2	2,0	
Schweißausbrüche	1	1,0	Cymbalta
Schwindel	1	1,0	Abilify
Schwindel	1	1,0	Abilify, Lyrica, Seroquel, Sifrol, Zoloft
Schwindel	1	1,0	Alna, Delix
Schwindel	1	1,0	Cipramil
Schwindel	1	1,0	Lyrica, Stangyl, Tafil
Schwindel	1	1,0	Seroquel, Tavor
Schwindel	1	1,0	Seroquel, Zyprexa
Schwindel	1	1,0	Tavor
Schwindel	2	2,0	

Sprachstörungen	2	2,0	
Tremor	1	1,0	Elmendor
Tremor	2	2,0	
Unruhe	1	1,0	Abilify
Unruhe	1	1,0	Abilify, Elmendor, Valium
Unruhe	1	1,0	Abilify, Quilonum retard
Unruhe	1	1,0	Haldol, Seroquel
Unruhe	1	1,0	Quilonum retard, Zyprexa
Unruhe	1	1,0	Nortrilin
Unruhe	3	3,0	Seroquel prolong
Unruhe	2	2,0	Taxilan
Unruhe	4	4,0	Zyprexa velo
Unruhe	4	4,0	
Verwirrung	1	1,0	Ergenyl chrono
Zittern	1	1,0	Abilify, Cymbalta, Dipiperon
Zittern	1	1,0	Cipramil, Saroten retard, Zyprexa velo
Zittern	2	2,0	
<b>Herz-Kreislauf-System</b>	<b>5 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>3</b>	<b>3,0</b>	
Blutdruckanstieg	2	2,0	Atosil
Herzrasen	1	1,0	Spasmex
Pulsanstieg	2	2,0	Atosil
<b>Haut</b>	<b>7 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>6</b>	<b>6,0</b>	
Brennen der Haut	1	1,0	Ciprobay, Medikinet



Haarausfall	1	1,0	
Hautrötung	1	1,0	
Juckreiz	1	1,0	Delix, Pantozol, Seroxat
Ödeme	1	1,0	Ergenyl chrono, Zyprexa
Ödeme	1	1,0	Seroquel
Ödeme	1	1,0	Seroquel, Zyprexa
<b>Stoffwechselstörungen</b>	<b>1 Fall</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>1</b>	<b>1,0</b>	
Prolaktinanstieg mit ansatzweisem Milcheinschuss	1	1,0	
<b>Gewichtsveränderungen</b>	<b>6 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>6</b>	<b>6,0</b>	
Gewichtszunahme	6	6,0	Seroquel
Patienten mit Nebenwirkungen	53	53,0	
Anzahl der behandelten Patienten	100	100,0	

In Regensburg waren bei über der Hälfte aller Patienten Störungen des Nervensystems zu vermeiden. Wesentlich geringer war die Anzahl der restlichen unerwünschten Wirkungen wie Probleme im Bereich des Verdauungssystems, der Haut, Gewichtszunahme, Herz-Kreislauf-Veränderungen oder Stoffwechselstörungen.

***Unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Paliperidon-Einnahme (Regensburg)***

***(Mehrfachnennungen möglich)***

*Tabelle 11: UAW nach Paliperidon-Einnahme (Regensburg)*

<b>Art</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (im Bezug auf alle Regensburger Patienten)</b>	<b>Möglicherweise mitverantwortliche Medikamente</b>
<b>Verdauungstrakt</b>	<b>7 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>7</b>	<b>9,7</b>	
Bauchschmerzen	1	1,4	Alna, Augmentan, Ergenyl chrono, Marcumar, Tavor
Hypersalivation	1	1,4	
Obstipation	1	1,4	Bifiteral, Delix, Neurocil, Pantozol, Promethazin, Saroten retard, Seroquel, Seroxat, Spasmex, Trevilor retard
Obstipation	1	1,4	Seroquel
Übelkeit	1	1,4	Abilify, Akineton retard, Cipramil, Ferro-Sanol- duodenal, Kalinor retard, Melneurin, Pantozol, Solian, Tavor, Timonil
Übelkeit	1	1,4	Ritalin, Strattera, Ximovan
Übelkeit mit Magendruck	1	1,4	ACC, Akineton, Augmentan, Cipralex, Ergenyl chrono, Lamictal, Lyrica, Pantozol, Ritalin, Zoloft

<b>Nervensystem</b>	<b>66 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>39</b>	<b>54,2</b>	
Akathisie (ruckartig)	1	1,4	
Augenkrämpfe	1	1,4	Abilify
Augentrockenheit	1	1,4	Seroquel
Beinschmerzen	1	1,4	Valium, Neurocil
Beinunruhe	1	1,4	Abilify, Cipramil, Remergil
Beinunruhe	1	1,4	Cymbalta, Elmendos
Beinunruhe	1	1,4	Valium
Beinunruhe	1	1,4	Seroquel, Zyprexa
Beinunruhe	1	1,4	
Dyskinesien	1	1,4	
Extrapyramidalmotorische Symptome	1	1,4	Abilify, Melneurin, Solian, Zyprexa
Extrapyramidalmotorische Symptome	1	1,4	Valium, Saroten retard, Zyprexa velo
Grübelzwang	1	1,4	
Hitzewallungen	1	1,4	Cipramil
Konzentrationsstörungen	2	2,8	
Kopfschmerzen	1	1,4	Cipramil
Kopfschmerzen	1	1,4	
Müdigkeit	1	1,4	Cipramil
Müdigkeit	1	1,4	Eunerpan, Lyogen, Tavor
Müdigkeit	1	1,4	Seroquel, Zopiclon, Zyprexa
Müdigkeit	1	1,4	Seroxat
Müdigkeit	1	1,4	Tavor
Müdigkeit	2	2,8	
Nackenstarre	1	1,4	
Orofaziale EPMS	1	1,4	Lyogen
Schlafstörungen	1	1,4	Abilify

Schlafstörungen	1	1,4	Concerta
Schlafstörungen	1	1,4	
Schweißausbrüche	1	1,4	Cymbalta
Schwindel	1	1,4	Abilify
Schwindel	1	1,4	Abilify, Lyrica, Seroquel, Sifrol, Zoloft
Schwindel	1	1,4	Alna, Delix
Schwindel	1	1,4	Cipramil
Schwindel	1	1,4	Lyrica, Stangyl, Tafil
Schwindel	1	1,4	Seroquel, Tavor
Schwindel	1	1,4	Seroquel, Zyprexa
Schwindel	1	1,4	Tavor
Schwindel	2	2,8	
Sprachstörungen	2	2,8	
Tremor	1	1,4	Elmendor
Tremor	2	2,8	
Unruhe	1	1,4	Abilify
Unruhe	1	1,4	Abilify, Elmendor, Valium
Unruhe	1	1,4	Abilify, Quilonum retard
Unruhe	1	1,4	Quilonum retard, Zyprexa
Unruhe	1	1,4	Nortrilen
Unruhe	2	2,8	Seroquel prolong
Unruhe	2	2,8	Taxilan
Unruhe	2	2,8	Zyprexa velo
Unruhe	3	4,2	
Verwirrung	1	1,4	Ergenyl chrono
Zittern	1	1,4	Abilify, Cymbalta, Dipiperon
Zittern	1	1,4	Cipramil, Saroten retard, Zyprexa velo
Zittern	1	1,4	

<b>Herz-Kreislauf-System</b>	<b>5 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>3</b>	<b>4,2</b>	
Blutdruckanstieg	2	2,8	Atosil
Herzrasen	1	1,4	Spasmex
Pulsanstieg	2	2,8	Atosil
<b>Haut</b>	<b>6 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>5</b>	<b>7,0</b>	
Brennen der Haut	1	1,4	Ciprobay, Medikinet
Haarausfall	1	1,4	
Hautrötung	1	1,4	
Juckreiz	1	1,4	Delix, Pantozol, Seroxat
Ödeme	1	1,4	Ergenyl chrono, Zyprexa
Ödeme	1	1,4	Seroquel
<b>Stoffwechselstörungen</b>	<b>1 Fall</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>1</b>	<b>1,4</b>	
Prolaktinanstieg mit ansatzweisem Milcheinschuss	1	1,4	
<b>Gewichtsveränderungen</b>	<b>6 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>6</b>	<b>8,3</b>	
Gewichtszunahme	6	8,3	Seroquel
Patienten mit Nebenwirkungen	46	63,9	
Anzahl der behandelten Patienten	72	100,0	

In Nürnberg wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen in geringerem Maße dokumentiert, verhältnismäßig mehr Patienten als in Regensburg wurden mit Paliperidon im Rahmen einer Monotherapie behandelt; hier kam es zu einer geringeren Anzahl von Arzneimittelnebenwirkungen.

Jedoch wurden auch hier in über 20,0% der Fälle unerwünschte Wirkungen auf das Nervensystem beobachtet, zudem kam es zu Problemen im Bereich des Verdauungstraktes und der Haut.

### ***Unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Paliperidon-Einnahme (Nürnberg)***

***(Mehrfachnennungen möglich)***

*Tabelle 12: UAW nach Paliperidon-Einnahme (Nürnberg)*

<b>Art</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (im Bezug auf alle Nürnberger Patienten)</b>	<b>Möglicherweise mitverantwortliche Medikamente</b>
<b>Verdauungstrakt</b>	<b>1 Fall</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>1</b>	<b>3,6</b>	
Magenschmerzen	1	3,6	Pantozol
<b>Nervensystem</b>	<b>8 Fälle</b>		
<b>Patientenanzahl</b>	<b>6</b>	<b>21,4</b>	
Müdigkeit	1	3,6	Paspertin
Schlafstörungen	1	3,6	
Unruhe	1	3,6	Haldol, Seroquel
Unruhe	1	3,6	Seroquel prolong
Unruhe	2	7,1	Zyprexa velo
Unruhe	1	3,6	
Zittern	1	3,6	

<b>Haut</b>	<b>1</b>	<b>3,6</b>	
<b>Patientenanzahl</b>	<b>1</b>	<b>3,6</b>	
Ödeme	1	3,6	Seroquel, Zyprexa
Patienten mit Nebenwirkungen	7	25,0	
Anzahl der behandelten Patienten	28	100,0	

#### 3.2.2.4 Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)

Nach dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wurden verschiedene Konsequenzen gezogen, um diesen entgegenzuwirken.

In 7,5% der Fälle wurde Paliperidon sofort auf die geringstmögliche Dosis 3 mg/d reduziert, bei 34,0% der Patienten wurden Medikamente zur Linderung der aufgetretenen Nebenwirkungen verabreicht; meist handelte es sich hierbei um Wirkstoffe zur Reduzierung extrapyramidal-motorischer Symptome.

Bei weiterhin starken anhaltenden Beschwerden wurde Paliperidon abgesetzt. Dies war bei 17,0% aller Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Fall.

Befanden sich die Nebenwirkungen in einem erträglichen Rahmen, sodass der therapeutische Nutzen für den Patienten überwog, wurden keine Maßnahmen ergriffen und die Behandlung weitergeführt; dies war in 22,6% der Fall.

Bei 18,9% aller Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde Paliperidon aus anderen Gründen ausgeschlichen und die Medikation aufgrund von fehlender Wirksamkeit, mangelnder Compliance oder psychopathologischer Verschlechterung umgestellt.

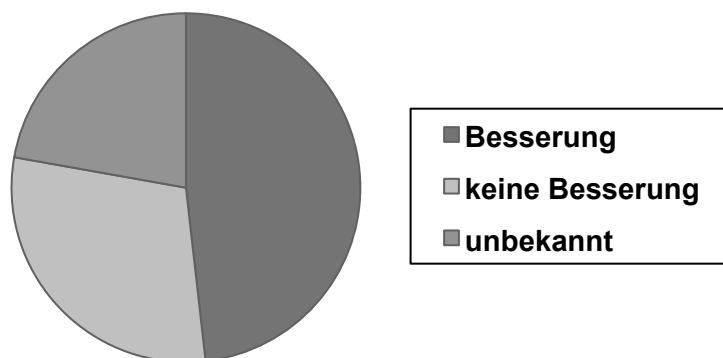
Insgesamt wurde Paliperidon also bei 35,8% aller Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt. Eine Besserung trat bei 30,2% aller Patienten ein, die unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen litten, bei 20,8% konnte kein Behandlungserfolg beobachtet werden und bei 13,2% sind keine weiteren Behandlungsergebnisse bekannt.

*Tabelle 13: Maßnahmen beim Auftreten von UAW in Regensburg und Nürnberg*

<b>Maßnahmen</b>	Regensburg		Nürnberg	
	Anzahl	Prozent (im Bezug auf alle Regensburger Patienten mit UAW)	Anzahl	Prozent (im Bezug auf alle Nürnberger Patienten mit UAW)
<b>Absetzen aufgrund von UAW</b>	9	19,6	0	0
davon vorher Dosisreduzierung	3	6,5	0	0
davon vorher Medikation gg. UAW	2	4,3	0	0
<b>Dosisreduzierung</b>	4	8,7	0	0
<b>Medikation gg. UAW</b>	15	32,6	3	42,9
<b>Weiterbehandlung</b>	8	17,4	4	57,1
Absetzen aus anderen Gründen	10	21,7	0	0

Verlauf der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Regensburg:

Besserung: 48,2%; keine Besserung: 29,6%; unbekannt: 22,2%



*Abbildung 15: Verlauf der UAW in Regensburg*



Verlauf der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Nürnberg:

Besserung: 42,8%; keine Besserung: 42,8%; unbekannt: 14,4%

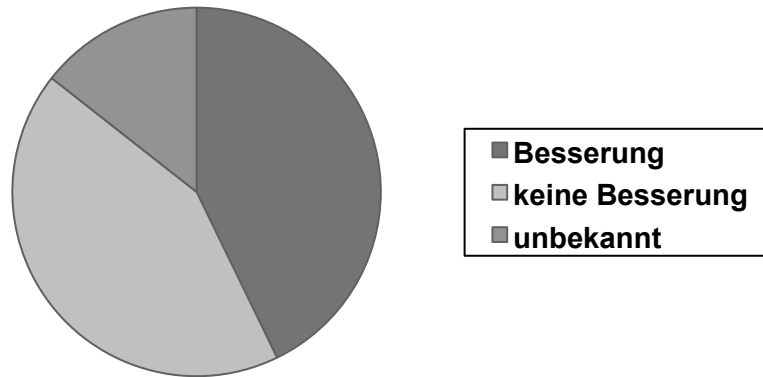


Abbildung 16: Verlauf der UAW in Nürnberg

#### 3.2.2.5 Verträglichkeit nach wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgesetzter Vormedikation derselben Indikation

Bei insgesamt 33,0% der Patienten wurden Unverträglichkeitsreaktionen im Rahmen der Vormedikation derselben Indikation beobachtet. Hierbei handelte es sich vor allem um starke Müdigkeit oder extrapyramidalmotorische Symptome.

In diesen Fällen wurde eine Umstellung auf Paliperidon vorgenommen, was wiederum bei 60,6% von ihnen unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach sich zog. 39,4% hatten keine vergleichbaren Beschwerden.

Als häufigste Vormedikationen mit unerwünschten Wirkungen sind Neuroleptika mit den Wirkstoffen Quetiapin (Seroquel) (66,7%), Risperidon (Risperdal) (57,1%), Olanzapin (Zyprexa) (54,5%) und Aripiprazol (Abilify) (26,7%) zu nennen. Die Prozentzahlen beziehen sich hier auf die Patienten, die aufgrund des jeweiligen Medikaments unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen litten, bezogen auf alle Patienten, die diesen Wirkstoff verabreicht bekamen.

Es konnte festgestellt werden, dass Paliperidon bei denjenigen Patienten, die eine Unverträglichkeit der Vormedikation aufwiesen, ebenfalls häufiger Nebenwirkungen hervorrief, nämlich in 60,6 der Fälle. Dies ist ein etwas höherer Prozentsatz verglichen mit dem der unerwünschten Wirkungen unter Paliperidongabe insgesamt (53,0%).

In Regensburg waren es 18 Patienten (25,0% aller Regensburger Patienten), bei denen sowohl auf die Vormedikation als auch auf Paliperidon-Gabe solche Reaktionen auftraten, bei acht (11,1% aller Regensburger Patienten) nur in Folge der Vormedikation.

In Nürnberg wurden bei zwei Patienten (7,1% aller Nürnberger Patienten) unter der Vormedikation und unter Paliperidon-Therapie unerwünschte Wirkungen dokumentiert; fünf Patienten (17,9% aller Nürnberger Patienten) hatten nur im Rahmen der Vormedikation diesbezügliche Probleme.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bereits bei der Anwendung der Vormedikationen Zyprexa und Risperdal auf; dies betraf 54,5% aller Patienten, die vorher Zyprexa und 57,1% aller Patienten, die vorher Risperdal erhalten hatten.

Betrachtet man nun die einzelnen Vormedikationen genauer, war eine Verträglichkeit von Paliperidon bei einer Unverträglichkeit gegenüber Zyprexa in allen Fällen ebenfalls nicht gegeben; 50,0% der Patienten, die Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund von Risperdal zeigten, waren auch unter Paliperidon-Therapie von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffen, die übrigen 50,0% jedoch nicht.

#### 3.2.2.6 Arzneimittelkombinationen

Im Rahmen der Therapie wurden zusätzlich zum Neuroleptikum Paliperidon bis auf eine Ausnahme andere Medikamente verabreicht.

Anhand der Krankengeschichten in Regensburg und Nürnberg wurde ersichtlich, dass Paliperidon nur in einem Fall als einziges Medikament gewählt wurde. Alle anderen Patienten bekamen zusätzliche Wirkstoffe verabreicht. Wie die oben angeführten Tabellen zeigen, kam es am häufigsten zu Beschwerden im Bereich des Nervensystems. Oft gab es in diesen Fällen eine Kombination mit anderen Neuroleptika.

Häufig wurde ein Wirkstoff derselben Indikation wie Quetiapin (Seroquel) oder Clozapin (Leponex) zusätzlich verabreicht; insgesamt waren hier 43 Patienten betroffen, 28 (38,9%) der Regensburger Patienten und 15 (53,6%) der Nürnberger Patienten.

Oft musste auch ein Wirkstoff zur Linderung unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Paliperidon eingesetzt werden – dies geschah in 18 Fällen, 15 in Regensburg (20,8%) und drei in Nürnberg (10,7%).

### 3.2.2.7 Wechselwirkungen von Paliperidon mit anderen Medikamenten

Am häufigsten wurden aus der Gruppe der Psychopharmaka das Benzodiazepin Lorazepam (Tavor), andere Neuroleptika mit den Wirkstoffen Quetiapin (Seroquel), Olanzapin (Zyprexa), Aripiprazol (Abilify) und das Antidepressivum Citalopram (Cipramil) eingesetzt.

Vor allem zur Linderung unerwünschter extrapyramidalmotorischer Wirkungen kamen die antiepileptischen Wirkstoffe Valproat (Ergenyl chrono) und Pregabalin (Lyrica) sowie das Anticholinergikum Biperiden (Akineton) bei zahlreichen Patienten zur Anwendung.

Außerdem mussten Patienten mit somatischen Erkrankungen zusätzlich entsprechend medikamentös versorgt werden.

In Kombination mit Wirkstoffen, die das QT-Intervall herabsetzen wie zum Beispiel einige Antiarrhythmika, darf Paliperidon nicht angewandt werden. Zudem ist bei gleichzeitiger Einnahme von zentralwirksamen Medikamenten eine sorgfältige Überwachung nötig, da eine gegenseitige Beeinflussung nicht ausgeschlossen ist.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass keine größeren Veränderungen der gastrointestinalen Passagezeit induziert werden, sodass die Paliperidon-Freisetzung ungehindert erfolgen kann.

Unter den bearbeiteten Krankengeschichten gab es keine Hinweise auf eine Verabreichung von Paliperidon bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und verlängerter gastrointestinaler Passagezeit. Wenn eine gleichzeitige Gabe anderer zentralwirksamer Substanzen nötig war, wurde eine genaue Überwachung vorgenommen.

Bei Verabreichung von Paliperidon mit anderen Neuroleptika wie Quetiapin (Seroquel) wurden Unruhe, Ödeme und Schwindel, bei Aripiprazol (Abilify) sowie bei Olanzapin (Zyprexa) wurden Unruhe, EPMS und Schwindel beklagt. Da es mit zahlreichen unterschiedlichen Wirkstoffen zu teilweise ähnlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen kam, ist es wahrscheinlich, dass die Nebenwirkungen der einzelnen Arzneistoffe parallel auftraten und es sich hierbei nicht vorrangig um Wechselwirkungen handelte.

Somit konnte eine genaue Aufschlüsselung eventueller Wechselwirkungen nicht vorgenommen werden.

### 3.2.3 Erwünschte Wirkung von Paliperidon

#### 3.2.3.1 Gesamtübersicht

Insgesamt 100 Patienten aus Regensburg und Nürnberg wurden aufgrund ihrer psychischen Erkrankung mit Paliperidon behandelt.

Bei 69 Patienten wurde dieses Medikament bis zur Entlassung beibehalten, 43 (59,7%) der Regensburger Patienten und 26 (92,9%) der Nürnberger Patienten, wobei allerdings nur in 48 Fällen, bei 29 (40,3%) der Regensburger und 19 (67,9%) der Nürnberger Patienten, eine gute Wirksamkeit bestand. In den übrigen Fällen wurde die Wirksamkeit von Paliperidon als fraglich eingestuft.

Auf der anderen Seite gab es verschiedene Gründe, die Medikation mit Paliperidon frühzeitig zu beenden. Hier waren 31 Personen betroffen: 29 (40,3%) in Regensburg und 2 (7,1%) in Nürnberg. In 15,0% aller Fälle wurde Paliperidon aufgrund mangelnder Wirksamkeit abgesetzt.

In Regensburg wurde als häufigster Grund eine unzureichende bzw. fehlende Wirkung bei 20,8% aller Regensburger Patienten dokumentiert, gefolgt von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (11,1%), mangelnder Compliance des Patienten (4,2%) und psychopathologischer Verschlechterung (2,8%). Sonstige Begründungen gab es bei 1,4%.

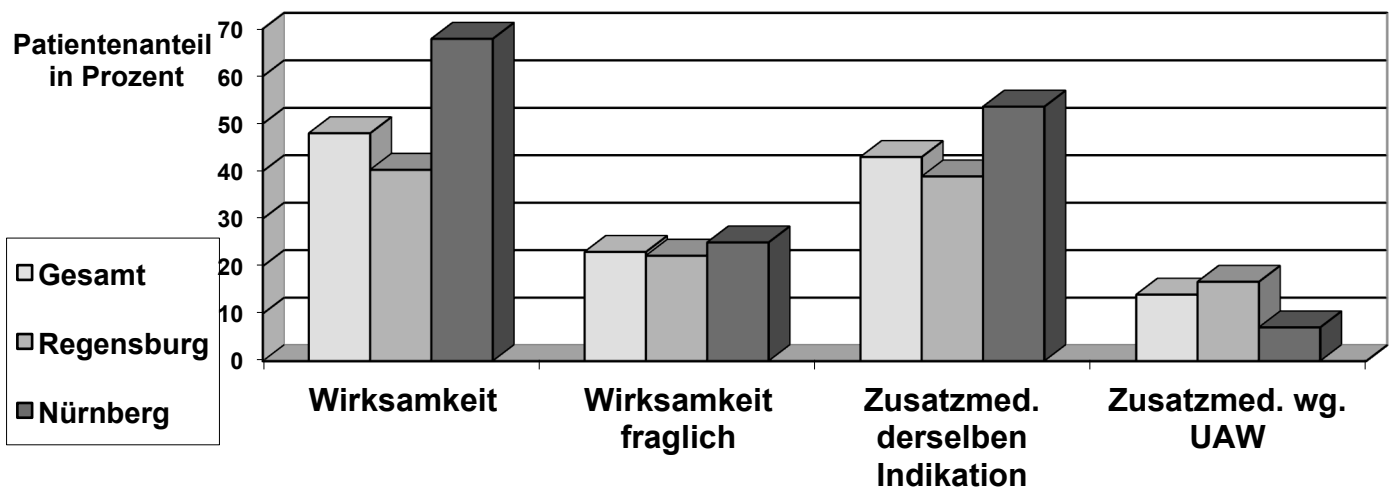


Abbildung 17: Wirksamkeit bei Paliperidon-Medikation bis zur Entlassung

Auffällig ist hier die höhere Wirksamkeit bei den Nürnberger Patienten mit 67,9% im Vergleich zu denen in Regensburg (40,3%), die mit Paliperidon wegen Wirksamkeit bis zur Entlassung therapiert wurden. Die folgende Abbildung zeigt diese Tendenz ebenfalls. Nur in

zwei Fällen, was 7,1% aller Nürnberger Patienten entspricht, wurde Paliperidon in Nürnberg aufgrund mangelnder Compliance abgesetzt.

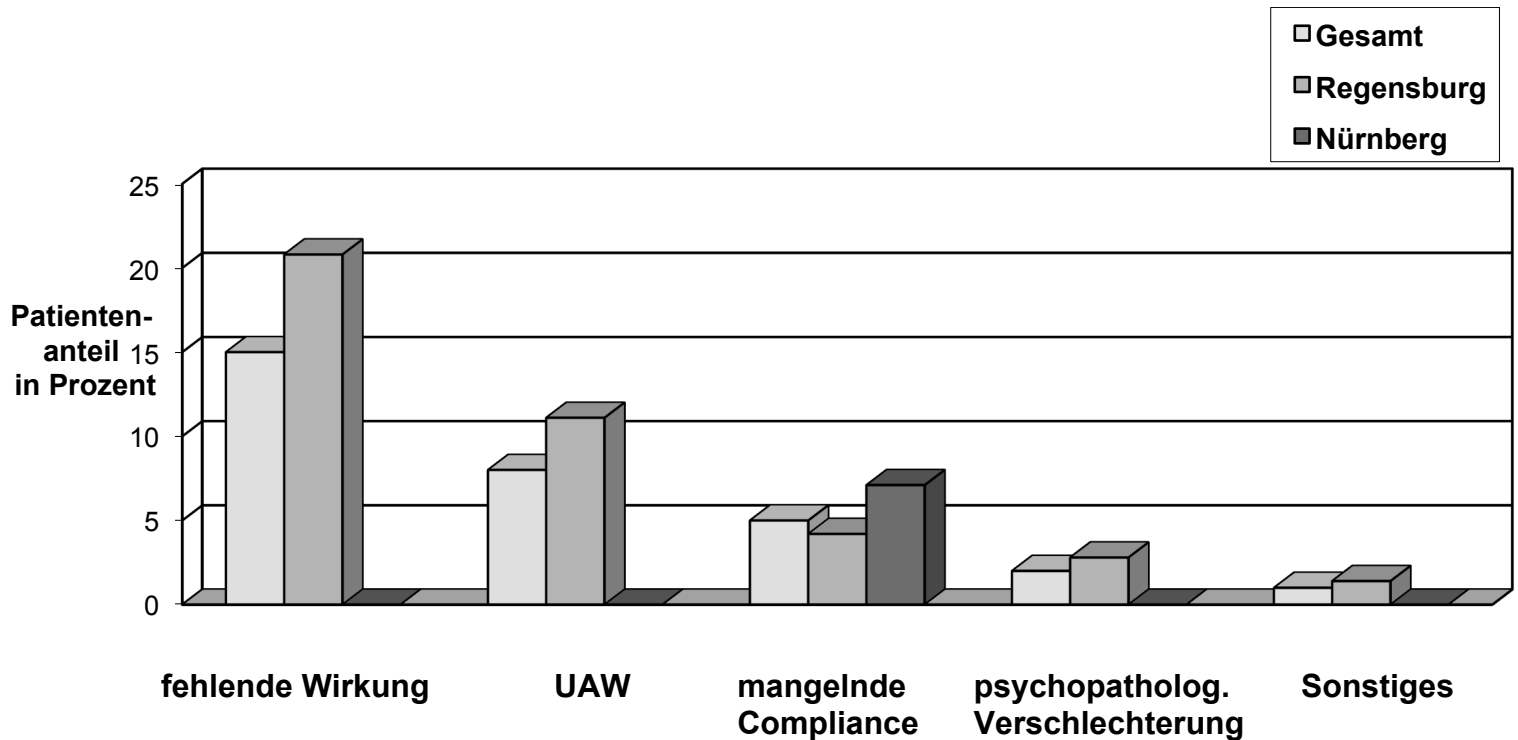


Abbildung 18: Gründe für das Absetzen von Paliperidon

Um einen genaueren Überblick über den Verlauf der Erkrankung zu erlangen, wurden die GAF-Werte aller Patienten, bei denen Paliperidon nicht abgesetzt wurde, zu Beginn der Behandlung und bei Entlassung erfasst.

Von den hierbei betroffenen insgesamt 69 Patienten gab es zu vier bezüglich des GAF-Wertes keine Angaben, fünf Werte blieben unverändert. Bei allen anderen konnte ein GAF-Wert-Anstieg um einen durchschnittlichen Wert von 20,1 Punkten beobachtet werden, wobei in Nürnberg mit durchschnittlich 25,1 Punkten eine weitaus stärkere Verbesserung einsetzte als in Regensburg mit durchschnittlich 16,9 Punkten.

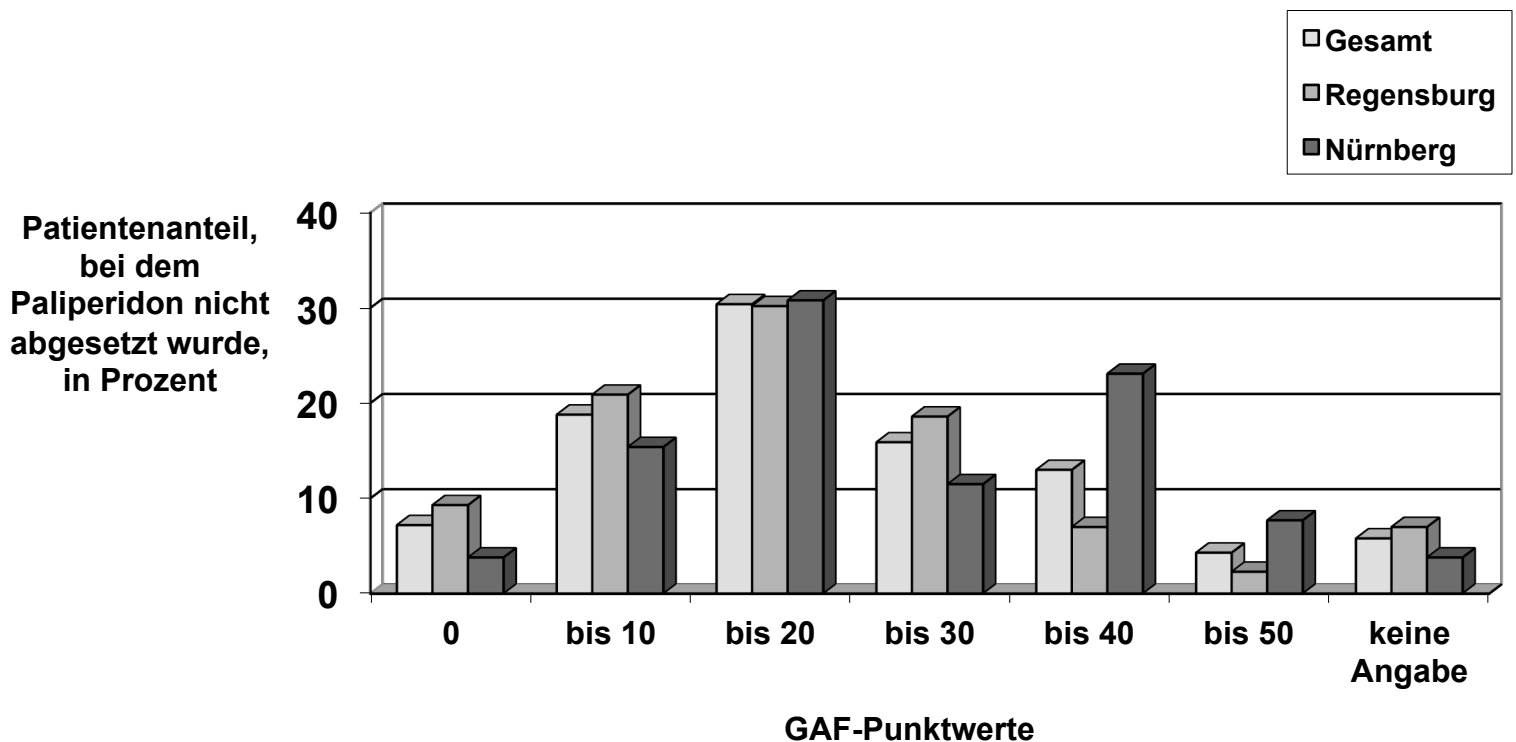


Abbildung 19: Aufschlüsselung der GAF-Wert-Veränderung

### 3.2.3.2 Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation der ersten Wahl

70 Patienten bekamen Paliperidon als Medikation der ersten Wahl verabreicht, 46 (63,9%) aller Regensburger und 24 (85,7%) aller Nürnberger Patienten.

In 51 Fällen (72,9% von allen, die Paliperidon als Medikation der ersten Wahl bekamen) wurde es bis zur Entlassung fortgeführt – in 31 Fällen (44,3%) aufgrund seiner Wirksamkeit, in 20 (28,6%) war die Wirksamkeit fraglich. Bei 45,7% musste ein zusätzlicher Wirkstoff gleicher Indikation bei 12,9% ein Medikament zur Linderung aufgetretener unerwünschter Wirkungen eingesetzt werden.

Bei den restlichen 19 (27,1%) Personen, die Paliperidon als ersten Wirkstoff erhielten, musste die Therapie aus verschiedenen Gründen auf ein anderes Medikament umgestellt werden; bei neun Patienten (12,9%) aufgrund mangelnder Wirksamkeit, bei sieben (10,0%) wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Weitere zwei Patienten (2,9%) tolerierten das Medikament nicht und in einem Fall (1,4%) wurde die Einnahme aus anderen Gründen beendet.

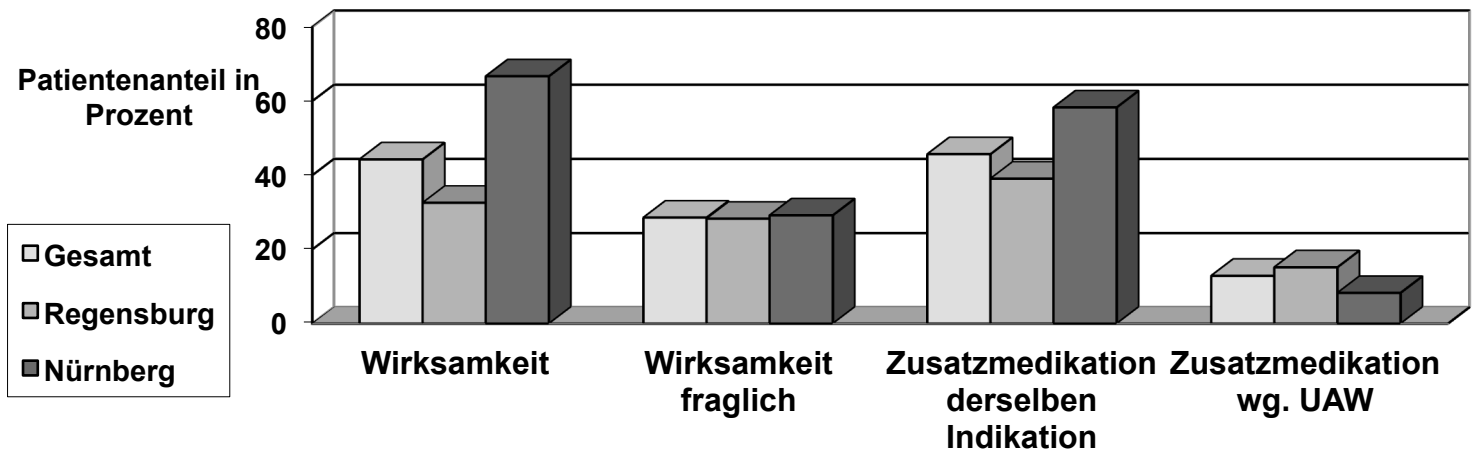


Abbildung 20: Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation erster Wahl

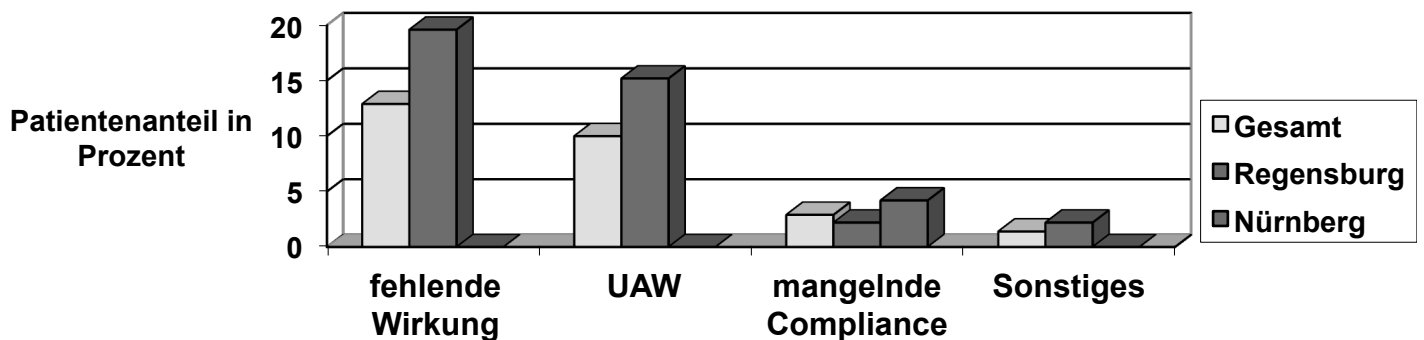


Abbildung 20: Gründe für das Absetzen von Paliperidon als Medikation erster Wahl

### 3.2.3.3 Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation der zweiten Wahl

Ähnliche Ergebnisse gab es bei der Anwendung von Paliperidon nach dem Nichtansprechen eines anderen Wirkstoffes. Wie auch schon beim erstmaligen Einsatz von Paliperidon zeigte sich eine höhere Wirksamkeit bei den Nürnberger Patienten.

Von den 30 Patienten, die Paliperidon als Medikament der zweiten Wahl erhielten, wurde es bei 18 (60,0%) bis zur Entlassung beibehalten, bei 15 (50,0%) wegen Wirksamkeit, lediglich bei 3 (10,0%) war die Wirksamkeit nicht erkennbar.

Ein Absetzen von Paliperidon wurde hier in zwölf Fällen (40,0%) notwendig, da bei sechs Personen (20,0%) keine Wirkung eintrat, drei (10,0%) das Medikament ablehnten, sich bei zwei (6,7%) die psychische Situation verschlechterte und eine Person (3,3%) an unerwünschten Wirkungen litt.

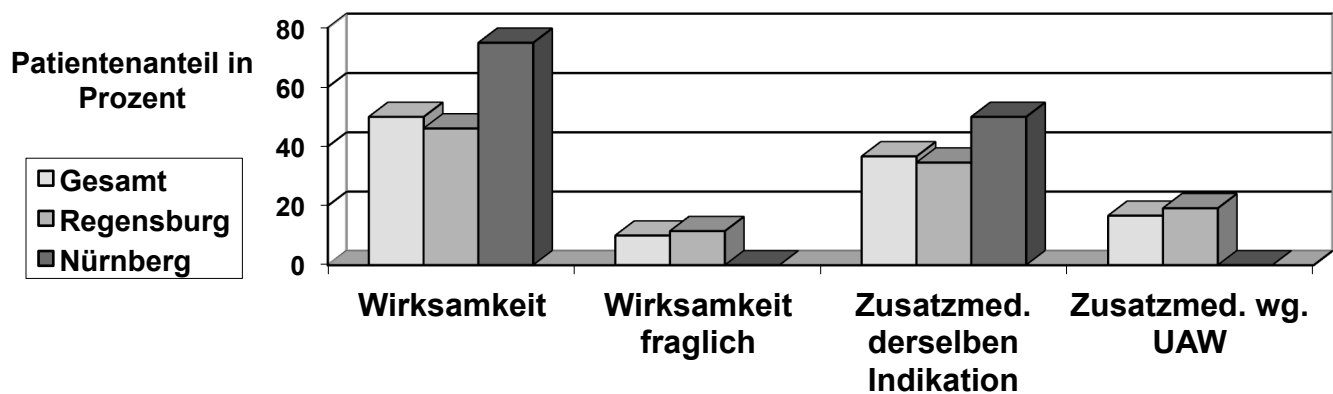


Abbildung 22: Wirksamkeit von Paliperidon als Medikation zweiter Wahl bis zur Entlassung

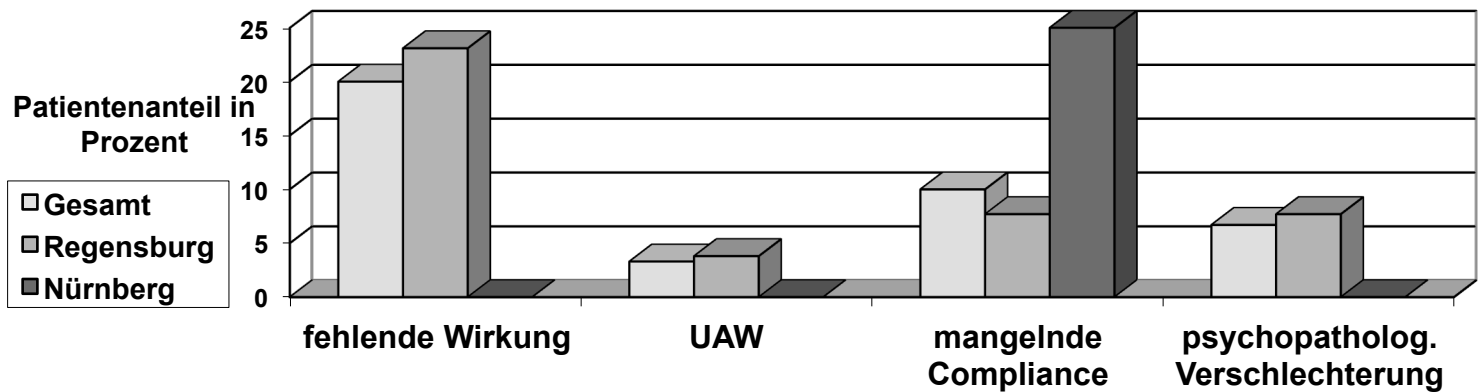


Abbildung 23: Gründe für das Absetzen von Paliperidon als Medikation zweiter Wahl

#### 3.2.3.4 Wirksamkeit von Paliperidon nach Unverträglichkeit anderer Neuroleptika

Nach Unverträglichkeitsreaktionen anderer Neuroleptika während des stationären Aufenthalts wurde eine Wirksamkeit von Paliperidon bei 60,0% der Patienten erreicht.

Bei 13,3% von ihnen war eine Verbesserung der psychotischen Symptome fraglich, 10,0% bekamen zusätzlich andere Antipsychotika verabreicht und bei weiteren 10,0% konnte keine Wirkung festgestellt werden.

In 6,7% der Fälle wurde Paliperidon aus anderen Gründen wie psychopathologischer Verschlechterung und mangelnder Compliance abgesetzt.





Abbildung 24: Wirksamkeit nach Unverträglichkeit anderer Neuroleptika

### 3.2.3.5 Wirksamkeit von Paliperidon nach Nichtansprechen vorher verabreichter Neuroleptika

In den Fällen, in denen ein vorher verordnetes Neuroleptikum keine ausreichende antipsychotische Wirkung erzielte, kam es bei 40,0% der Patienten zu einer erfolgreichen Therapie mit Paliperidon.

Bei 8,0% war die Wirksamkeit unsicher, weitere 8,0% nahmen ein zusätzliches Antipsychotikum ein, 24,0% sprachen nicht auf Paliperidon an und bei 20,0% erfolgte das Absetzen aufgrund von mangelnder Compliance, psychopathologischer Verschlechterung oder in einem Fall wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

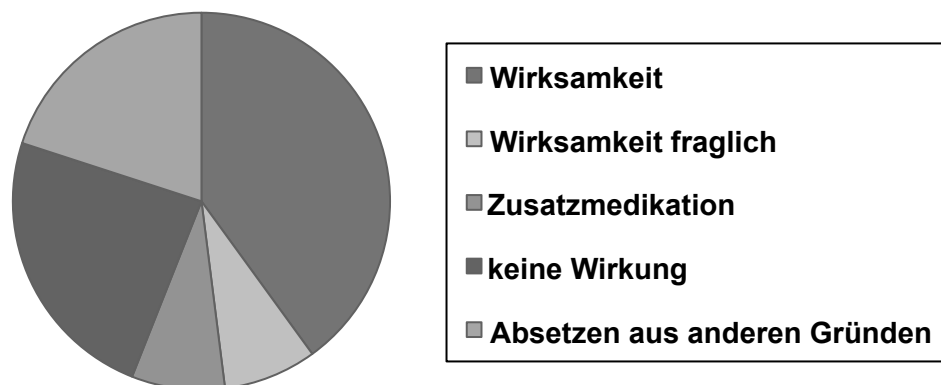


Abbildung 25: Wirksamkeit nach Nichtansprechen vorher verabreichter Neuroleptika

### 3.2.3.6 Dosisabhängigkeit der Paliperidon-Wirkung

Die durchschnittliche Tagesdosis von Paliperidon (6,38 mg) wurde bereits an anderer Stelle (siehe 3.2.2.1 Dosierung von Paliperidon) genannt.

Abgesehen von der oben tabellarisch genauer aufgeführten therapeutischen Zieldosis für den jeweiligen Patienten, kann auf der anderen Seite anhand einer Aufschlüsselung der durchschnittlichen Tagesdosis über den gesamten stationären Aufenthalt eine Aussage zur Wirksamkeit getroffen werden.

Hier erhielten insgesamt 37,0% der Patienten zwischen 3 mg und 6 mg, 51,0% zwischen 6 mg und 9 mg, 10,0% zwischen 9 mg und 12 mg und 2,0% 15 mg Paliperidon täglich.

In Regensburg entschied man sich in 43,1% der Fälle für eine durchschnittliche Dosierung zwischen 3 mg und 6 mg, bei 45,8% zwischen 6 mg und 9 mg, bei 8,3% zwischen 9 mg und 12 mg und bei 2,8% der Betroffenen für eine Dosierung von mehr als 15 mg täglich.

In Nürnberg wurden 21,4% der Patienten täglich mit 3 mg bis 6 mg, 64,3% mit 6 mg bis 9 mg und 14,3% mit 9 mg bis 12 mg des Wirkstoffes versorgt.

In beiden Kliniken wurde also eine durchschnittliche Tagesdosis zwischen 6 mg und 9 mg für einen Großteil der Patienten gewählt, was auch bereits anhand der therapeutischen Zieldosis erkennbar wurde.

Um nun die dosisabhängige Wirksamkeit beurteilen zu können, ist hier ein Vergleich mit dem Behandlungserfolg unerlässlich:

*Tabelle 14: Dosisabhängigkeit der Paliperidon-Wirkung*

<b>Therapieverlauf mit Paliperidon</b>	Dosierung zwischen 3 mg und 6 mg	Dosierung zwischen 6 mg und 9 mg	Dosierung zwischen 9 mg und 12 mg	Dosierung über 15 mg
Paliperidon-Gabe bis Entlassung wg. Wirksamkeit	Ges.: 14 (14%) R.: 11 (15,3%) N.: 3 (10,7%)	Ges.: 26 (26%) R.: 13 (18,1%) N.: 13 (46,4%)	Ges.: 5 (5%) R.: 2 (2,8%) N.: 3 (10,7%)	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -
Paliperidon-Gabe bis Entlassung, Wirksamkeit fraglich	Ges.: 7 (7%) R.: 5 (6,9%) N.: 2 (7,1%)	Ges.: 13 (13%) R.: 9 (12,5%) N.: 4 (14,3%)	Ges.: 2 (2%) R.: 1 (1,4%) N.: 1 (3,6%)	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -
Paliperidon-Gabe bis Entlassung, Zusatzmed. der gleichen Indikation	Ges.: 11 (11%) R.: 8 (11,1%) N.: 3 (10,7%)	Ges.: 26 (26%) R.: 15 (20,8%) N.: 11 (39,3%)	Ges.: 5 (5%) R.: 3 (4,2%) N.: 2 (7,1%)	Ges.: 2 (2%) R.: 2 (2,8%) N.: -

Paliperidon-Gabe bis Entlassung, Zusatzmed. wg. UAW	Ges.: 5 (5%) R.: 4 (5,6%) N.: 1 (3,6%)	Ges.: 7 (7%) R.: 6 (8,3%) N.: 1 (3,6%)	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -
abgesetzt wg. UAW	Ges.: 5 (5%) R.: 5 (6,9%) N.: -	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -	Ges.: 2 (2%) R.: 2 (2,8%) N.: -	Ges.: - R.: - N.: -
abgesetzt wg. fehlender Wirksamkeit	Ges.: 7 (7%) R.: 7 (9,7%) N.: -	Ges.: 8 (8%) R.: 8 (11,1%) N.: -	Ges.: - R.: - N.: -	Ges.: - R.: - N.: -
abgesetzt wg. psychopathologischer Verschlechterung	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -	Ges.: - R.: - N.: -	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -	Ges.: - R.: - N.: -
abgesetzt wg. mangelnder Compliance	Ges.: 3 (3%) R.: 2 (2,8%) N.: 1 (3,6%)	Ges.: 2 R.: 1 (1,4%) N.: 1 (3,6%)	Ges.: - R.: - N.: -	Ges.: - R.: - N.: -
abgesetzt aus sonstigen Gründen	Ges.: - R.: - N.: -	Ges.: 1 (1%) R.: 1 (1,4%) N.: -	Ges.: - R.: - N.: -	Ges.: - R.: - N.: -

Eine Paliperidon-Therapie aufgrund guter Wirksamkeit wurde bei einer täglichen Verabreichung von 3 mg bis 6 mg bei insgesamt 14,0%, von 6 mg bis 9 mg bei 26,0%, von 9 mg bis 12 mg bei 5,0% und über 15 mg bei 1,0% der Patienten fortgeführt.

Der größte Anteil mit einer Paliperidon-Einnahme bis zur Entlassung liegt im Dosisbereich zwischen 6 mg und 9 mg. Hier wurde die Medikation bei 39,0% aller Patienten bis zur Entlassung fortgeführt, wenn auch bei 13,0% die Wirksamkeit als fraglich eingestuft wurde. Auffällig ist hier, dass der Wirkstoff in Nürnberg bei 46,4% der Patienten aufgrund von Wirksamkeit bis zur Entlassung fortgesetzt wurde; in Regensburg waren es nur 18,1%. Diese durchaus gute antipsychotische Wirkung bei den Nürnberger Patienten zwischen 6 mg und 9 mg kann eventuell auch damit im Zusammenhang stehen, dass hier in 39,3% der Fälle eine Zusatzmedikation gleicher Indikation verordnet wurde. In Regensburg beschränkte man sich damit auf 20,8% der Fälle.

Anhand obiger Darstellung wird ersichtlich, dass ab einer höheren täglichen Paliperidon-Dosis über 9 mg kein Absetzen aufgrund fehlender Wirksamkeit mehr durchgeführt werden

musste. In diesem Dosierungsbereich gab es zwei Fälle, bei denen ein Absetzen wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen nötig war; in einem Fall musste Paliperidon aufgrund psychopathologischer Verschlechterung ausgeschlichen werden.

Jedoch wurde bei einer Einstiegsdosis von 3 mg oder 6 mg in der Regel bald festgestellt, ob eine Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit des Medikaments bestand. Nur in diesem Fall kam es auch zu einer Dosiserhöhung, daraus resultieren die höheren Zahlen bezüglich des Absetzens in den Bereichen geringerer Dosierung.

### 3.2.3.7 Erwünschte Wirkung in Abhängigkeit von der Diagnose

Die folgende Tabelle soll Aufschluss darüber geben, bei welchen Diagnosen Paliperidon wirkungsvoll eingesetzt werden kann:

*Tabelle 15: Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Diagnose*

	<b>Gesamt</b>		<b>Regensburg</b>		<b>Nürnberg</b>	
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Wirksamkeit bei Schizophrenie</b>	<b>28</b>	<b>28,0</b>	<b>16</b>	<b>22,2</b>	<b>12</b>	<b>44,4</b>
<b>Wirksamkeit bei anderen psychischen Erkrankungen</b>	<b>17</b>	<b>17,0</b>	<b>10</b>	<b>13,9</b>	<b>7</b>	<b>25,0</b>
Paliperidon-Gabe bis zur Entlassung wg. Wirksamkeit	10	10,0	6	8,3	4	14,3
	9	9,0	6	8,3	3	10,7
Paliperidon-Gabe bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich	16	16,0	10	13,9	6	21,4
	8	8,0	7	9,7	1	3,6
Paliperidon-Gabe mit Zusatzmed. gleicher Indikation	19	19,0	9	12,5	7	25,0
	7	7,0	4	5,5	3	10,7

Paliperidon-Gabe mit Zusatzmed. z. Linderung von UAW	3	3,0	3	4,2	0	0
	2	2,0	1	1,4	1	3,6
Paliperidon-Medikation wg. UAW abgesetzt	3	3,0	3	4,2	0	0
	4	4,0	4	5,5	0	0
Paliperidon-Medikation wg. fehlender Wirksamkeit abgesetzt	6	6,0	6	8,3	0	0
	7	7,0	7	9,7	0	0
Paliperidon-Medikation wg. mangelnder Compliance abgesetzt	3	3,0	3	4,2	0	0
	3	3,0	1	1,4	2	7,1
Paliperidon-Medikation wg. psychopathologischer Verschlechterung abgesetzt	1	1,0	1	1,4	0	0
Paliperidon-Medikation aus sonstigen Gründen abgesetzt	0	0	0	0	0	0
	1	1,0	1	1,4	0	0

Auf den ersten Blick fällt auf, dass in Nürnberg unabhängig von der Diagnose eine etwa doppelt so hohe Wirksamkeit von Paliperidon dokumentiert wurde wie bei den Regensburger Patienten. Das ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die meisten Patienten in Nürnberg Paliperidon als erstes Medikament in Bezug auf die Diagnose erhielten; in Regensburg wurde dagegen oft schon vorher mindestens ein anderes Antipsychotikum verabreicht, das aus verschiedenen Gründen wieder abgesetzt werden musste. Das bedeutet, dass die Patienten aufgrund anderer Wirkstoffe eventuell schon vorbelastet waren.

Zudem konnte beobachtet werden, dass Paliperidon sowohl in Regensburg als auch in Nürnberg bei der Anwendung bei Schizophrenie weitaus häufiger mit einer Zusatzmedikation der gleichen Indikation kombiniert wurde, als bei anderen psychischen Erkrankungen.

Ein Absetzen wegen fehlender Wirksamkeit erfolgte insgesamt etwas seltener bei Schizophrenie im Vergleich zu den sonstigen Diagnosestellungen.

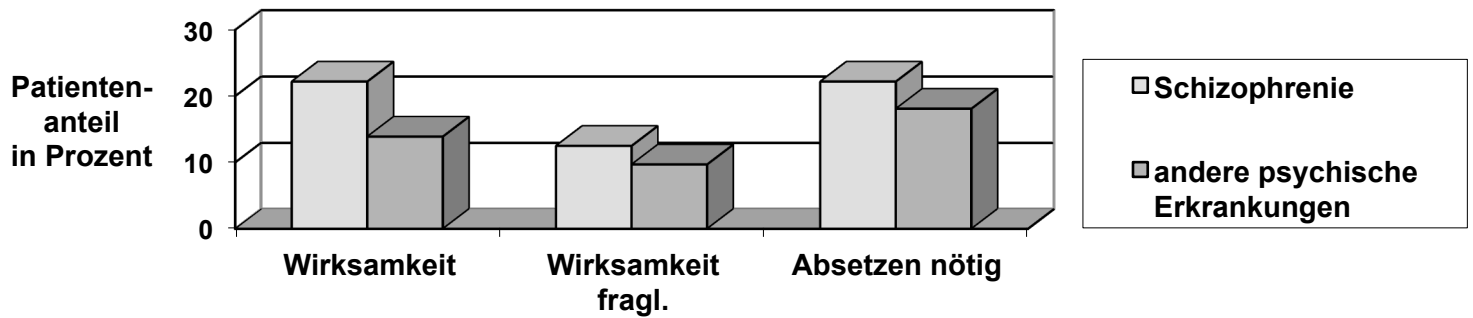


Abbildung 26: Wirksamkeit bei Schizophrenie und anderen Erkrankungen in Regensburg

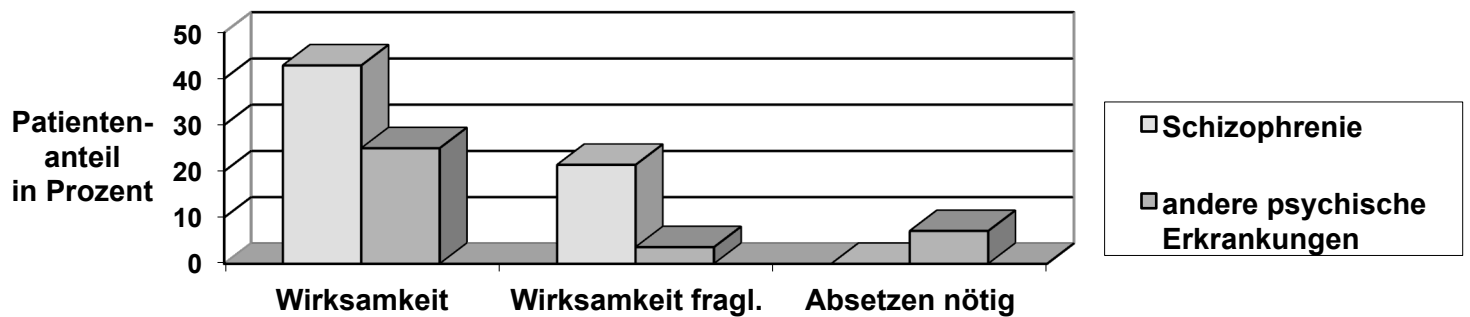


Abbildung 27: Wirksamkeit bei Schizophrenie und anderen Erkrankungen in Nürnberg

## 4. Diskussion

Nun erfolgt ein Vergleich der klinischen Daten aus den Krankengeschichten und den Informationen, die aus der Literatur stammen. Zudem werden auch Unterschiede der Paliperidon-Behandlung in den beiden verschiedenen Kliniken betrachtet.

### 4.1 Auswahl der Patienten für die Paliperidon-Therapie

Vor der Markteinführung des Wirkstoffes Paliperidon wurden wissenschaftliche Studien zur Effektivität und Verträglichkeit dieses neuen Präparates durchgeführt. Zudem war vor allem von Interesse, wie sich der Wirkstoff im klinischen Alltag gegenüber bereits zugelassenen Wirkstoffen derselben Indikation bewährt.

Vergleicht man die Patientenauswahl der internationalen Studien mit den in den Krankengeschichten aufgeführten Daten aus Regensburg und Nürnberg, kann man erkennen, dass bezüglich der demographischen Eigenschaften keine großen Unterschiede auftraten.

Die Geschlechtsverteilung der Probanden in den untersuchten Patientenakten war relativ ausgeglichen, es waren 49,0% Frauen und 51,0% Männer.

In den genauer untersuchten internationalen Studien war die Anzahl der männlichen Teilnehmer generell etwas höher, der prozentuale Anteil machte maximal 74,0% aus. [56, 57, 58]

Die Regensburger und Nürnberger Patienten waren zwischen 18 und 78 Jahren alt, das Durchschnittsalter betrug 37,5 Jahre, was knapp unter dem der internationalen Studien mit 38,5 Jahren lag.

In Bezug auf die Diagnosestellung konnte bei 60,0% der Regensburger und Nürnberger Patienten schon bei der Aufnahme eine Form der Schizophrenie festgestellt werden, bei 40,0% wurden andere psychische Störungen dokumentiert oder es konnte die endgültige Diagnose erst im Laufe der Untersuchungen gestellt werden. Im Gegensatz dazu wurde bei den internationalen Studien eine akute Schizophrenie als Bedingung für die Teilnahme festgelegt. Im klinischen Alltag kam es nicht selten vor, dass bei bestimmten Probanden nach dem Nichtansprechen verschiedener vorher verabreichter Wirkstoffe derselben Indikation auch Paliperidon keine gewünschte Wirkung erzielen konnte. In den Studien kam Paliperidon jedoch als erster Wirkstoff zum Einsatz.

Diese Abweichungen in der Patientenzusammensetzung müssen bei der Bewertung der Behandlungsergebnisse in Betracht gezogen werden.

## 4.2 Behandlungserfolg mit Paliperidon

Die Behandlungsdauer in den beiden Kliniken betrug durchschnittlich sieben bis acht Wochen, die Studienzeiträume beschränkten sich meist auf sechs Wochen. [56, 57, 58]

Diese Zeitspanne ist ausreichend, um eine Aussage hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Paliperidon treffen zu können.

Die durchschnittliche Dosierung bei den Regensburger und Nürnberger Patienten ergab durchschnittlich 6,4 mg pro Tag, bei den Studien erhielten die Patienten über einen Zeitraum von sechs Wochen täglich immer die gleiche Dosierung, die je nach Studie von 3 mg bis 15 mg reichte.

Ausgewertet wurden in den Studien die Daten aller Probanden, die mindestens eine Dosis Paliperidon erhalten hatten. [56, 57, 58]

In den internationalen Studienergebnissen wurde eine Verbesserung der Schizophrenie bei 47,3% bis 63,6% der mit Paliperidon behandelten Patienten in den verschiedenen Gruppen erreicht, wobei die Wirkung mit der Effektivität der Testsubstanz Olanzapin vergleichbar war. Diese Werte beruhen auf einer Betrachtung der CGI-, PSP- und PANSS-Werte zu Beginn und am Ende der Studien. Eine deutliche Verbesserung in der CGI-Skala und um mindestens eine Kategorie in der PSP-Skala sowie eine Verminderung des PANSS-Wertes um mindestens 30% bedeuteten ein Ansprechen von Paliperidon. Die Studien wurden bei 43% bis 66% aller Teilnehmer bis zum Ende geführt. Die meisten Abbrüche erfolgten in den Placebo-Gruppen. [56, 57, 58]

Ähnlich wie bei den internationalen Studien wurde bei 48,0% der Klinik-Patienten eine gute Effektivität bzw. eine Paliperidon-Therapie bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit dokumentiert. Ein Absetzen aufgrund fehlender Wirksamkeit musste in insgesamt 15,0% der Fälle vorgenommen werden. In den Krankengeschichten wurde die Verbesserung anhand der GAF-Wert-Veränderung von Beginn bis zum Ende des stationären Aufenthaltes notiert, wobei eine Verbesserung von insgesamt durchschnittlich 20,1 Punkten erreicht werden konnte.

Die etwas schlechteren Werte in den Anwendungsbetrachtungen im Vergleich zu den internationalen Studien können darauf zurückgeführt werden, dass bei allen Studienteilnehmern als Voraussetzung zur Teilnahme die Diagnose „Schizophrenie“ gestellt worden war. In den Kliniken wurden jedoch viele akut psychotische Patienten aufgenommen, die eine sofortige medikamentöse Behandlung benötigten. Hier war den Symptomen bei der Aufnahme nicht immer eine eindeutige Diagnose zuzuordnen, sodass Paliperidon auch in Fällen anderer psychi-



scher Störungen im Rahmen einer off-label-Behandlung zum Einsatz kam und somit dadurch ein geringeres Ansprechen begründet werden kann.

Von den 70,0% aller Patienten, die Paliperidon als erste Medikation erhielten, wurde die Behandlung mit diesem Wirkstoff in 72,9% der Fälle bis zur Entlassung fortgeführt. Jedoch konnte nur bei 44,3% dieser Patienten eine gute Wirksamkeit in den Krankengeschichten dokumentiert werden, bei 28,6% wurde die Wirksamkeit als fraglich eingestuft. Ein Absetzen aufgrund mangelnder Wirksamkeit erfolgte jedoch nur bei 12,9% der Patienten, die Paliperidon als Medikation erster Wahl verordnet bekamen.

Des Weiteren ist Paliperidon Patienten verabreicht worden, bei denen im Rahmen der vorherigen Therapie keine ausreichende Wirkung durch andere Wirkstoffe erzielt werden konnte.

Es war auffällig, dass es nach dem Nichtansprechen einer vorher gegebenen Medikation zu einer erfreulichen Effektivität bei 50,0% bei einer Verabreichung als Wirkstoff der zweiten Wahl kam, sodass die Medikation wegen Wirksamkeit bis zur Entlassung fortgeführt werden konnte. Hier waren jedoch nur etwa ein Drittel des Patientenkollektivs betroffen.

Zudem wurde bei dem Patientenanteil, bei dem bereits ein unzureichendes Ansprechen eines anderen Neuroleptikums festgestellt wurde, in immerhin 40,0% der Fälle eine gute Wirksamkeit von Paliperidon beobachtet; bei 24,0% blieb eine antipsychotische Wirkung ebenfalls aus. In den übrigen Fällen wurden hier unzureichende bzw. fragliche Wirksamkeit oder als Absetzgründe mangelnde Compliance, psychopathologische Verschlechterung und in einem Fall unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet.

Die tägliche Paliperidon-Dosis in den internationalen Studien reichte von 3 mg bis 15 mg. Bei allen Dosierungen ergab sich eine signifikante Verbesserung gegenüber der Placebo-Gruppe, wobei eine Verabreichung von mindestens 9 mg einen höheren Anteil an unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergab. [56, 57, 58]

In den Kliniken in Regensburg und Nürnberg wurde pro Patient eine durchschnittliche Tagesdosis von 6,38 mg verabreicht. Über die Hälfte aller Patienten erhielten täglich zwischen 6 mg und 9 mg Paliperidon; in diesem Bereich konnten eine ausreichende Wirksamkeit und gleichzeitig wenige Nebenwirkungen erreicht werden. Die Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung bestätigen also im Großen und Ganzen die Ergebnisse der internationalen klinischen Studien.

### 4.3 Unerwünschte Wirkungen unter Paliperidon

Allgemein wurde Paliperidon in den internationalen Studien eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zugeschrieben. [56, 57, 58]

In einer Studie kam es bei der Verabreichung einer täglichen Paliperidon-Dosis von 12 mg deutlich häufiger zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen als bei einer 6 mg-Dosierung. [57]

Arzneimittelbezogene unerwünschte Wirkungen betrafen in den klinischen Studien vor allem das Nervensystem (37,2%), den Magen-Darm-Trakt (21,4%), das Skelett und die Muskulatur (19,9%), das Gewicht (18,0%) und das Herz-Kreislauf-System (16,6%). Weniger häufig kam es zu Schlaflosigkeit (12,2%), Angst (6,4%), Agitiertheit (5,5%) und psychotischen Störungen (2,7%). [5]

Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den Krankengeschichten zählten Störungen des Nervensystems und der Muskulatur (45,0%), des Verdauungstrakts (8,0%), Gewichtsveränderungen (6,0%), Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System (3,0%) und Stoffwechselstörungen (1,0%).

Vergleicht man nun die Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen in den klinischen Studien und in der Klinik, zeigt sich, dass die Nebenwirkungen auf das Nervensystem und die Muskulatur bei den Klinik-Patienten prozentual häufiger dokumentiert wurden. Erfreulicherweise war jedoch davon abgesehen ein wesentlich geringerer Anteil der Klinik-Patienten von unerwünschten Wirkungen in den anderen genannten Bereichen betroffen.

Die Nebenwirkungen betrafen im Vergleich mehr Teilnehmer der internationalen Studien als die in Regensburg und Nürnberg behandelten Patienten. Weder bei den klinischen Studien noch in den Versorgungskrankenhäusern kam es zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Wie bereits an anderer Stelle angeführt, gab es in den Studien insgesamt fünf Todesfälle unter den mit Paliperidon behandelten Patienten: Drei Probanden begingen Suizid, in einem Fall war die Todesursache eine Pneumonie und in zwei Fällen nicht bekannt. Des Weiteren ist erwähnenswert, dass sich auch in der Placebo- und Olanzapin-Gruppe insgesamt fünf Todesfälle ereigneten. Es ergibt sich kein erhöhtes Todesrisiko aufgrund einer Einnahme des Wirkstoffes Paliperidon.

In den Kliniken Regensburg und Nürnberg starben keine Patienten während der Paliperidon-Therapie.

Die genauere Betrachtung einiger internationaler Studien zeigte, dass ernste Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, bei maximal 7% der Teilnehmer der Paliperidongruppen

auftraten: Bei einer täglich verabreichten Paliperidon-Dosis von 3 mg, beendeten nur 2,0% der Teilnehmer die jeweilige Studie aus diesem Grund vorzeitig, in den übrigen Dosierungsgruppen von 6 mg bis 15 mg pro Tag lagen die Prozentzahlen mit 3,0% bis 7,0% etwas höher. Auch bei den Probanden, die mit der Vergleichssubstanz Olanzapin behandelt wurden, kam es zu vergleichbar wenigen Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei sich die Prozentzahlen in den genauer betrachteten Studien zwischen 4,0% und 7,0% bewegten. [56, 57, 58]

Gemäß einer an anderer Stelle bereits erwähnten Zusammenfassung mehrerer Studien litten 8,0% der Patienten der Paliperidongruppe in der Doppel-Blind-Phase an ernstesten Nebenwirkungen, weshalb die Medikation ebenfalls nicht mehr gegeben wurde.[46]

Ein ähnlicher Prozentsatz ergab sich in den Kliniken Regensburg und Nürnberg; hier zeigten zwar insgesamt 53,0% aller Patienten unterschiedlich stark ausgeprägte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, jedoch bei nur 9,0% aller Patienten musste Paliperidon deshalb abgesetzt werden.

Bei knapp der Hälfte der Patienten äußerten sich die Nebenwirkungen als Störungen des Nervensystems. Bei 4,0% aller Patienten konnte eine Reduzierung der Tagesdosis auf 3 mg, bei 18,0% eine medikamentöse Behandlung der Nebenwirkungen Abhilfe schaffen. In 12,0% der Fälle wurde die Medikation weitergeführt, da die unerwünschten Wirkungen als gering und die Paliperidon-Therapie als wirkungsvoll eingestuft wurden, in 10,0% kam es zu einer Umstellung der Medikation aus anderen Gründen.

Natürlich stellt sich auch die Frage, ob unerwünschte Nebenwirkungen auf eine Einnahme der Zusatzmedikation zurückgeführt werden könnten. Da die Patienten während des stationären Aufenthalts meistens eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen mussten, war eine genaue Differenzierung der Ursachen der Nebenwirkungen nicht möglich. Es wurde jedoch besonders auf die typischen Nebenwirkungen wie beispielsweise extrapyramidalmotorische Symptome, Schwindel, Müdigkeit, Angststörungen, Hypersalivation, Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf- und das Verdauungssystem und Gewichtszunahme geachtet. Leider konnte keine genaue Beurteilung der Gewichtszunahme getroffen werden, da in den Krankengeschichten nicht immer Werte hierzu vorlagen; in den beobachteten Fällen war jedoch meist ein leichter Anstieg des Körpergewichts dokumentiert.

Insgesamt 65,0% aller Patienten bekamen vor der Paliperidon-Einnahme bereits ein anderes Neuroleptikum verabreicht, ein Nichtansprechen auf ein anderes Neuroleptikum war bei insgesamt 43,0% aller Patienten beobachtet worden. Bei immerhin 40,0% dieser Patienten war während der anschließenden Paliperidon-Behandlung eine gute Wirksamkeit erkennbar.

## **4.4 Unterschiede der Paliperidon-Therapie in Regensburg und Nürnberg**

### 4.4.1 Verträglichkeit

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen gab es in Regensburg mit 63,9% im Vergleich zu Nürnberg mit nur 25,0% bei mehr als doppelt so vielen Patienten diesbezüglich Anmerkungen in den Krankengeschichten, wobei sicherlich auch eine Rolle spielt, dass die Patienten in Regensburg oft über einen längeren Zeitraum stationär behandelt wurden. Zudem war die Dokumentation in den Patientenakten meist etwas umfangreicher.

Eine genauere Aufschlüsselung der Daten aus Regensburg zeigt, dass bei 54,2% aller Regensburger Patienten mit Nebenwirkungen das Nervensystem betroffen war, gefolgt von unerwünschten Wirkungen auf den Verdauungstrakt in 9,7%, auf das Herz-Kreislauf-System in 4,2% und auf die Haut in 7,0% der Fälle; Gewichtszunahmen wurden in 8,3% der Fälle notiert.

In Nürnberg kamen ebenfalls die meisten Nebenwirkungen im Bereich des Nervensystems vor, die aber mit einem prozentualen Anteil von nur 21,4% aller dortigen Patienten mit unerwünschten Wirkungen wesentlich seltener festgestellt wurden, gefolgt von 3,6% mit Problemen im Bereich des Verdauungstraktes und ebenfalls 3,6% mit Hautproblemen.

Betrachtet man die durchschnittliche Dosierung von Paliperidon, gab es zwischen 6,37 mg in Regensburg und 6,39 mg in Nürnberg kaum einen Unterschied.

Zusatzmedikationen wurden in beiden Kliniken vor allem zur unterstützenden antipsychotischen Therapie und zur Behandlung unerwünschter Nebenwirkungen verabreicht. Eine Medikation begleitend zu Paliperidon mit derselben Indikation kam bei 38,9% aller Patienten in Regensburg und sogar bei 53,6% aller Patienten in Nürnberg zur Anwendung.

Die etwas bessere Wirksamkeit in Nürnberg kann somit auch auf die dort häufiger eingesetzte Begleitmedikation derselben Indikation zurückgeführt werden.

Im Gegensatz dazu wurde bei 20,8% aller Regensburger und nur 10,7% aller Nürnberger Patienten eine Zusatzmedikation zur Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen verordnet.

Ein objektiver Vergleich der arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen von Patienten verschiedener Kliniken unter anderer ärztlicher Betreuung und Zusatzmedikationen ist aufgrund unterschiedlicher Verhältnisse schwierig. In den Regensburger Krankengeschichten war die Dokumentation detaillierter geführt, die durchschnittlichen Klinikaufenthalte waren länger und es kamen pro Patient mehr Begleitmedikationen zum Einsatz als in Nürnberg. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass viele der genannten Nebenwirkungen aufgrund der Begleitmedi-

kation und nicht immer aufgrund von Paliperidon eintraten. Das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen war in Regensburg viel höher, jedoch ist eindeutig erkennbar, dass sich die meisten Nebenwirkungen in beiden Kliniken als Störungen des Nervensystems äußerten.

#### 4.4.2 Therapeutische Wirkung

Bezüglich der erwünschten Wirkung ist ein großer Unterschied beim Vergleich der beiden Kliniken Regensburg und Nürnberg erkennbar.

Der Anteil aller Patienten, bei denen Paliperidon bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit fortgeführt wurde, betrug in Regensburg 40,3%, in Nürnberg waren es sogar 67,9%, wodurch in beiden Kliniken eine gute Wirksamkeit bestätigt werden konnte.

Zu einem Absetzen aufgrund von Wirkungslosigkeit kam es bei den Regensburger Patienten in 20,8% aller Fälle, bei den Nürnberger Patienten trat diese Situation nicht ein.

Betrachtet man nun das Patientenkollektiv, gibt es keine Anhaltspunkte, die die oben genannten Unterschiede begründen könnten: In Regensburg wurden die Daten von 54,2% männlichen und 45,8% weiblichen Patienten, in Nürnberg von 42,9% männlichen und 57,1% weiblichen Patienten ausgewertet. Auch beim Durchschnittsalter während der Behandlung gab es keine große Abweichung zwischen den Regensburger Patienten mit 37,7 Jahren und den Nürnberger Patienten mit 37,0 Jahren. Die Wirkung und Verträglichkeit von Paliperidon speziell bei älteren Menschen ist schwer zu beurteilen, da in Regensburg nur 2,8% und in Nürnberg nur 3,6% der Patienten über 65 Jahren alt waren. Hier kam es jedoch zu keinen Auffälligkeiten.

Auch die Diagnose darf in Bezug auf die Wirksamkeit nicht vernachlässigt werden. Am häufigsten wurde in den Krankengeschichten als Hauptdiagnose eine Form der Schizophrenie dokumentiert, und zwar bei 58,3% der Regensburger und 64,3% der Nürnberger Patienten.

Von einer Comorbidität waren in Regensburg 72,2% und in Nürnberg nur 35,7% aller Patienten betroffen, wobei eine zusätzliche psychische Erkrankung in Regensburg bei 36,1% und in Nürnberg bei 28,6% aller Patienten vorlag.

Eine wesentlich bessere Wirksamkeit von Paliperidon in der Nürnberger Klinik beruht zum Teil sicherlich auf einem höheren Patientenanteil, der Paliperidon bei Schizophrenie, also im Rahmen der dafür typischen Indikationsstellung, verordnet bekam.

Zudem ist es möglich, dass sich die hohe Anzahl multimorbider Patienten in Regensburg im Vergleich zu Nürnberg in gewissem Maße negativ auf die Wirksamkeit von Paliperidon auswirkt.

Als weiterer entscheidender Grund der unterschiedlichen Wirksamkeit ist eine andere Behandlungsstrategie zu nennen: In Nürnberg setzte man bei nicht ausreichender Wirksamkeit von Paliperidon zuerst zusätzlich andere Antipsychotika ein, in Regensburg dagegen kam es in diesem Fall häufig zu einem Ausschleichen von Paliperidon und zu einer Umstellung auf einen anderen Wirkstoff.

Allgemein sind also bessere Erfolge der Paliperidon-Behandlung in Nürnberg zu verzeichnen. Eine Summierung der verschiedenen oben genannten Ursachen erklären die merklichen Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Versorgungskrankenhäusern. Eine objektive Bewertung der Behandlungsergebnisse konnte aufgrund verschiedener Behandler, Behandlungsverläufe, zusätzlicher Medikationen und Dokumentationen jedoch nicht wirklich erfolgen. Die Nutzen-Risiko-Bewertung kann somit als Bestätigung zu den internationalen klinischen Studien betrachtet werden.

#### **4.5 Ausblick**

Im Allgemeinen ist Paliperidon also aufgrund einer ausreichend guten Verträglichkeit und Wirksamkeit sowohl in den internationalen Studien als auch bei den beiden diesbezüglich genauer untersuchten Patientenakten der Kliniken in Regensburg und Nürnberg als Medikation im Rahmen einer Schizophrenie-Therapie geeignet.

Die Tatsache, dass dieser Wirkstoff als Retard-Präparat verabreicht wird, ermöglicht eine langsame Freisetzung. Diese erfolgt nach einem osmotisch kontrollierten Prinzip, der sogenannten "OROS-Technologie". Der Vorteil dabei ist, dass der Paliperidon-Spiegel im Blut über einen längeren Zeitraum ohne größere Schwankungen stabil bleibt und eine anfänglich hohe Spitzenkonzentration vermieden wird. Daraus soll eine bessere Verträglichkeit resultieren.

Eine antipsychotische Wirksamkeit im Bereich der Schizophrenie-Therapie wurde Paliperidon in den internationalen Studien gegenüber Placebo eindeutig bestätigt. Es kam dort zu ähnlichen Erfolgen wie bei der Behandlung mit der Vergleichssubstanz Olanzapin. Allerdings liegt noch keine direkte Vergleichsstudie von Risperidon mit seinem aktiven Metaboliten Paliperidon vor, sodass ein genauerer Vergleich der beiden Substanzen nicht möglich ist. Aufgrund eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses des Bundesministeriums für Gesundheit, wurde im August 2009 durchgesetzt, dass eine vollständige Kostenerstattung von Paliperidon durch die gesetzlichen Krankenkassen seitdem nicht mehr erfolgt. Es wird

nun nur noch ein Festbetrag in Orientierung am Wirkstoff Risperidon erstattet, da dieser der gleichen Wirkstoffgruppe zugeteilt wurde. Somit ist bei Paliperidon-Therapie eine Zuzahlung des Patienten erforderlich. [59]

Als Folge ist Paliperidon in Deutschland weitgehend vom Markt verdrängt worden.

Aktuell wurde im Januar 2011 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine Indikationserweiterung für Paliperidon innerhalb der Europäischen Union bekannt gegeben: Nun ist die Paliperidon-Therapie auch bei psychotischen oder manischen Symptomen schizoaffektiver Störungen angezeigt. [36]

Unter den zahlreich erschienenen Neuroleptika nimmt Paliperidon infolgedessen eine Sonderstellung ein, da es als einziges Antipsychotikum in Europa nun auch für die Therapie schizoaffectiver Störungen zugelassen ist. [36]

Es ist nun abzuwarten, ob und wie es sich sowohl in der Verabreichungsform der Retardtablette, als auch in der in Europa kürzlich zugelassenen Depot-Form als Paliperidon Palmitat auch in diesem Bereich im klinischen Alltag bewährt.

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Nutzen-Risiko-Bewertung wurden die Daten einerseits durch Literaturrecherche, andererseits durch die Auswertung von 100 Krankengeschichten aus dem Bezirksklinikum Regensburg und dem Klinikum Nürnberg Nord beschafft; 72 Akten von Patienten, die den untersuchten Wirkstoff Paliperidon verabreicht bekommen hatten, stammten aus Regensburg, 28 aus Nürnberg.

Daraus wurde zunächst ein Wirkstoffprofil erstellt und im Anschluss eine Bewertung von Paliperidon bezüglich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit vorgenommen.

Im Unterschied zu den internationalen klinischen Studien, bei denen alle Teilnehmer an einer Form der Schizophrenie erkrankt waren, stellte sich bei der Betrachtung der Krankengeschichten heraus, dass nur 60% aller Patienten an Schizophrenie litten. In den übrigen Fällen lagen schizotype oder schizoaffective Störungen, affektive Störungen, neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen, Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen vor, was natürlich eine unterschiedliche Ausgangssituation darstellte.

Bei Betrachtung der demographischen Daten der Patienten in den Studien und denen in den Versorgungskrankenhäusern wurden keine entscheidenden Unterschiede festgestellt.

Paliperidon wurde in den Studien immer als erster Wirkstoff verabreicht, was in den Kliniken oft nicht zutraf. Hier wurde vorher mehrmals ein anderer Wirkstoff derselben Indikation verabreicht, der dann aus verschiedenen Gründen wieder abgesetzt wurde.

Die Dauer der Paliperidon-Einnahme lag bei den Studien meist bei sechs Wochen, in den Kliniken Regensburg und Nürnberg durchschnittlich zwischen sieben und acht Wochen.

In den Studien wurden Dosierungen von 3 mg bis zu 15 mg pro Tag untersucht, in den Versorgungskrankenhäusern betrug die durchschnittliche Dosierung 6,4 mg pro Tag – in Regensburg und Nürnberg lagen die täglichen Durchschnittswerte mit 6,37 mg/Tag und 6,39 mg/Tag sehr nahe beieinander. Bis auf die Beobachtung in einer Studie, dass bei einer täglichen Dosierung von 12 mg häufiger unerwünschte arzneimittelbezogene Wirkungen als bei einer von 6 mg aufgetreten waren, konnte Paliperidon in den sonstigen Studien eine gute Wirkung und Verträglichkeit im Placebo-Vergleich zugesprochen werden. Diese ließ sich auch bei der Aktenauswertung bestätigen.

In den meisten Fällen bekamen die Patienten zusätzlich zu Paliperidon verschiedene andere Wirkstoffe zur Therapie sonstiger Erkrankungen oder zur unterstützenden Behandlung verordnet. Hierbei handelte es sich vorwiegend um Wirkstoffe derselben Indikation wie andere Neuroleptika, Benzodiazepine oder Antidepressiva.



Während in den klinischen Studien vor allem das Nervensystem, der Magen-Darm-Trakt, das Skelett und die Muskulatur, das Gewicht und das Herz-Kreislauf-System von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffen waren, kam es in den Versorgungskrankenhäusern vorrangig zu Störungen des Nervensystems und der Muskulatur. Ein im Vergleich zu den Studien geringerer prozentualer Anteil der Patienten litt an Auswirkungen auf den Verdauungstrakt, das Körpergewicht, das Herz-Kreislauf-System, den Stoffwechsel und auch auf die Haut. Es gestaltete sich jedoch schwierig, diese Probleme den jeweiligen Wirkstoffen zuzuordnen, da in fast allen Fällen viele Wirkstoffe gleichzeitig zur Anwendung kamen.

Todesfälle gab es während der klinischen Studien selten, bei einer Gesamtheit von mehreren Studien mit 1122 Teilnehmern kam es insgesamt zu zehn Todesfällen, wobei fünf Probanden Paliperidon verabreicht bekamen, einer Olanzapin und die übrigen vier Personen hatten Placebo erhalten. Während der Paliperidon-Therapie in den Kliniken Regensburg und Nürnberg kam es nicht zu Todesfällen.

Im Allgemeinen war eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der Schizophrenie ersichtlich: In den Studien wurden Ansprechraten zwischen 47,3% und 63,6% der mit Paliperidon behandelten Probanden erreicht. In einem ähnlichen Bereich mit insgesamt durchschnittlich 48% war der Prozentanteil der Patienten (40,3% der in Regensburg und 67,9% der in Nürnberg behandelten Patienten), die Paliperidon bis zur Entlassung aufgrund von Wirksamkeit erhielten. Hier wurden jedoch zusätzlich zu Patienten mit Schizophrenie auch solche mit anderen psychischen Erkrankungen mit Paliperidon behandelt.

Abweichungen in den Ansprechraten ergaben sich zwischen Regensburg mit 40,3% und Nürnberg mit 67,9%. Dies ergibt sich möglicherweise daraus, dass aufgrund von unterschiedlichen Dokumentationsmethoden in Nürnberg bei 25% aller Patienten nicht so viele unerwünschte Nebenwirkungen notiert wurden wie in Regensburg; hier wurden diese in 63,9% aller Fälle vermerkt. Somit wurde in Nürnberg eventuell in einigen Fällen nicht so genau zwischen „fortgeführt bis zur Entlassung, Wirksamkeit fraglich“ bzw. „fortgeführt bis zur Entlassung wegen Wirksamkeit“ differenziert wie in Regensburg. Zudem gab es in Regensburg längere Klinikaufenthalte als in Nürnberg. Als weiterer Grund für eine Abweichung sind sicherlich auch Unterschiede in der Dosierung. Auch wenn die tägliche Durchschnittsdosierung im Vergleich zwischen Regensburg und Nürnberg auf den ersten Blick sehr ähnlich erscheint, waren mit höheren Dosierungen und oft langer Verabreichungszeiträume vor allem bei bestimmten Regensburger Patienten in der Regel stärkere unerwünschte Arzneimittelwirkungen verbunden.

Abschließend kann also aufgrund der erlangten Daten festgestellt werden, dass Paliperidon sowohl in den internationalen klinischen Studien als auch bei Betrachtung der Krankengeschichten in den beiden Kliniken Regensburg und Nürnberg eine Verträglichkeit und Wirksamkeit gezeigt hat, bei der der Nutzen den möglichen Risiken überwiegt.

Die Ansprechraten von Paliperidon in den Studien sind etwas höher als die, die bei den Regensburger Patienten erreicht wurden, jedoch niedriger als die der Nürnberger Patienten. Im Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen sind die prozentualen Anteile der betroffenen Patienten in den Kliniken, bis auf die Auswirkungen auf das Nervensystem, etwas niedriger als in den klinischen Studien. Zusammenfassend kann aufgrund dessen nicht behauptet werden, dass Paliperidon in den klinischen Studien bessere Ergebnisse erzielt hätte als in den Kliniken.

Nach der aktuellen Indikationserweiterung und der Einführung der Depot-Form bleibt abzuwarten, ob sich Paliperidon nun bei der Therapie von psychischen oder manischen Symptomen schizoaffectiver Störungen, beziehungsweise als neue Darreichungsform im Hinblick auf seine Wirksamkeit und Verträglichkeit bewährt.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision, Version for 2007, Mental and behavioural disorders, Schizophrenia, World Health Organisation  
(<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/index.htm?gf20.htm>)
- 2) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part I: Health Professional Information”  
Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 21  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 3) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 10
- 4) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 26
- 5) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 57  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 6) “FDA Approves INVEGA® SUSTENNA® for the Acute and Maintenance Treatment of Schizophrenia”, Janssen News Release, Titusville, N.J., July 31, 2009, S. 1  
([http://www.janssen.com/news\\_release.html-item-073109\\_1](http://www.janssen.com/news_release.html-item-073109_1))
- 7) “EDT receives European approval for XEPLION injection to treat schizophrenia”, Elan Corporation, March 9, 2011, S. 1  
(<http://www.news-medical.net/news/20110309/EDT.receives-European-approval-for-XEPLION-injection-to-treat-schizophrenia.aspx?page=1>)
- 8) Haen, Ekkehard: “Qualitätssicherung in der Pharmakotherapie“, NeuroTransmitter, Urban & Vogel (2004), Ausgabe 7/8, S. 37 Abb. 2

- 9) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 2  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 10) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 6  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 11) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 18  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 12) Peter Falkai, Ekkehard Haen, Ludger Hargarter: “Paliperidon ER (INVEGA®) – Der nächste Schritt zur optimalen Schizophrenietherapie“, Georg Thieme Verlag 2007, Stuttgart, Deutschland, 2. Auflage, S. 71
- 13) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part II: Scientific Information” Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 27  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 14) Cécile Danel, Christine Barthélémy, Dalila Azarzar, Hugues Robert, Jean-Paul Bonte, Pascal Odou, Claude Vaccher: “Analytical and semipreparative enantioseparation of 9-hydroxyrisperidone, the main metabolite of risperidone, using high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis Validation and determination of enantiomeric purity”, Journal of Chromatography A, 1163 (2007), 228-236
- 15) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 11  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 16) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 2f  
(<http://www.emea.europa.eu>)

- 17) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part I: Health Professional Information”  
Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 24f.  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 18) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR)  
Invega“ 2007; S. 4  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 19) Marc De Meulder, Bart M.M. Remmerie, Ronald de Vries, Luc L.A. Sips, Sandra Boom,  
Edwin W.J. Hooijschuur, Nico C. van de Merbel, Philip M.M.B.L. Timmerman:  
“Validated LC–MS/MS methods for the determination of risperidone and the enantiomers  
of 9-hydroxyrisperidone in human plasma and urine” Journal of Chromatography B, 870  
(2008) 8–16
- 20) Karlsson P., Dencker E., Mannaert E. et al: “Pharmacokinetics, dopamine D2 and  
serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor occupancy and safety profile of paliperidone extended-release  
in healthy subjects”, Schizophrenia Research 2006; 81 (Suppl. 1) 85-86
- 21) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR)  
Invega“ 2007; S. 20  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 22) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR)  
Invega“ 2007; S. 19/20, Table 8  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 23) Jaroslaw Strzelec, M.D., Ph.D.: “A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-  
Controlled, Parallel-Group, Dose-Response Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3  
Fixed Dosages of Extended Release OROS<sup>®</sup> Paliperidone (6, 9 and 12 mg/day) and  
Olanzapine (10 mg/day), With Open-Label Extension, in the Treatment of Subjects With  
Schizophrenia”, Inventiva Biomedical and Sport Research, 95-080 Tuszyn, Poland, 7  
November 2005

- 24) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 17  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 25) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 16, Table 6  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 26) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part II: Scientific Information” Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 9  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 27) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S.4
- 28) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part II: Scientific Information” Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 7  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 29) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 49  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 30) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 8, Table 1  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 31) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 21  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 32) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 13

- 33) Marc Vermeir, Ineke Naessens, Bart Remmerie, Geert Mannens, Jan Hendrickx, Patrick Sterkens, Krishna Talluri, Sandra Boom, Marielle Eerdekens, Nancy van Osselaer and Adriaan Cleton: „Absorption, Metabolism, and Excretion of Paliperidone, a New Monoaminergic Antagonist, in Humans“ DMD Fast Forward. Published on January 28, 2008, SS. 17-20, Figure 7
- 34) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 1  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 35) Janssen-Cilag: “Fachinformation INVEGA”, Juni 2007, S.1
- 36) “INVEGA® Approved as First and Only Antipsychotic Treatment for Schizoaffective Disorder in the European Union”, PR Newswire Europe, Jan 4, 2011
- 37) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 39  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 38) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 24f.  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 39) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 27  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 40) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 23f  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 41) Kelly N. Gable, Pharm.D., BCPP: “Paliperidone Extended-Release (Invega<sup>TM</sup>) Formulary Review” Statewide Pharmacy and Therapeutics Committee, March 16, 2007

(<http://www.pharmacy.umaryland.edu/programs/mhaformulary/formulary%20reviews/pdfs/2007/Paliperidone.pdf>)

- 42) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S.2
- 43) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 42f.  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 44) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 48  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 45) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 46  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 46) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 50f.  
(<http://www.emea.europa.eu>)
- 47) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 3-5
- 48) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 5f.
- 49) European Medicines Agency: „Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Invega“ 2007; S. 9-12  
(<http://www.emea.europa.eu>)



- 50) Janssen-ortho Inc.: “Product Monograph Invega Part II: Scientific Information” Date of Preparation: September 26, 2007; Date of Revision: August 7, 2008; S. 30  
(<http://www.janssen-ortho.com>)
- 51) “INVEGA ® erhält Marktzulassung in der Europäischen Union zur Behandlung von Schizophrenie” Presseportal, Janssen-Cilag AG, Beerse, Belgien, 28.06.2007  
(<http://www.presseportal.ch/de/pm/1000009437/100537585/invega-r-e...ng-in-der-europaeischen-union-zur-behandlung-von-schizophrenie>)
- 52) Petersen, Jens: “Europäische Kommission erteilt Zulassung für XEPLION® zur Behandlung von Schizophrenie“, 09. März 2011, Beerse, Belgien  
([feed://www.presseportal.de/rss/pm\\_17903.rss2](feed://www.presseportal.de/rss/pm_17903.rss2))
- 53) Gebrauchsinformation Janssen-Cilag International NV, „Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ S. 14
- 54) “Invega® 3, 6 und 12 mg Tabletten (Paliperidon)“ swissmedic – Schweizerisches Heilmittelinstitut, Bern  
(<http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00171/00181/00816/index.html?lang=de>)
- 55) “Änderung des Erstattungskodex“, Verlautbarung Nr.: 26, Jahr: 2009, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger  
(<http://www.aphar.at/pdfs/avsv-2009-026.pdf>)
- 56) J. Kane, F. Canas, M. Kramer, L. Ford, C. Gassmann-Mayer, P. Lim, M. Eerdekens: “Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A 6-week placebo-controlled trial” Schizophrenia Research 90 (2007) 147-161
- 57) Stephen R. Marder, Michelle Kramer, Lisa Ford, Els Eerdekens, Pilar Lim, Marielle Eerdekens, Adam Lowy: “Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study” Biological Psychiatry 2007;62:1363-1370

- 58) Michael Davidson, Robin Emsley, Michelle Kramer, Lisa Ford, Guohua Pan, Pilar Lim, Marielle Eerdeken: "Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study" Schizophrenia Research 93 (2007) 117-130
- 59) Bundesministerium für Gesundheit: "Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung der Vergleichsgrößen Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2" 18. Juni 2009 ([http://www.g-ba.de/downloads/40-268-913/2009-06-18-AMR-IX-Antipsychotika\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-913/2009-06-18-AMR-IX-Antipsychotika_ZD.pdf))
- 60) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, „Neue Arzneimittel - Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Invega® (Paliperidon) – neu zugelassene Indikation“, 26.08.2011 ([http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/na/invega\\_na.pdf](http://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/na/invega_na.pdf))

## **7. Anhang**

### **7.1 Erhebungsbogen**

Name:

Vorname :

Geburtsdatum :

Seite 1/2

## Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE)

### Erfassungsbogen für Nutzen – Risiko – Bewertung neuer Wirkstoffe

*Medikament:*

*Stammdaten*

Lfd. Nummer :                      Initialen (N/V) :                      Geburtsjahr :                      Geschlecht (m/w) :  
Aufnahmedatum:                      Entlassdatum:                      Nr. Aufenthalt:  
Ersterkrankung :                      Station:

**Diagnosen (ICD-10)**

psychiatrische Hauptdiagnose:                      Nebendiagnose(n):  
somatische Diagnose(n):                      Klartext:

*Vormedikation und Gründe des Absetzens und UAW*

Medikament (Handelsname)	Tagesdosis (mg)	Einnahme von                      bis	Absetzgrund	Ggf. Art der UAW

**Absetzgrund      1=UAW    2=fehlende Wirkung    3=Minussymptomatik    4=mangelnde Compliance**

Name:

Vorname :

Geburtsdatum :

Seite 2/2

*Überwachtes Medikament – Dosierung ab (Datum)*

1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag	7.Tag	8.Tag	9.Tag	10.Tag
11.Tag	12.Tag	13.Tag	14.Tag	15.Tag	16.Tag	17.Tag	18.Tag	19.Tag	20.Tag

**Lfd. Nummer – überwachtes Medikament :**

*Zusatzmedikation*

Medikamente (Handelsname)	Tagesdosis (mg)	Einnahme von bis	Bemerkung

**Wirkung unter dem überwachten Medikament**

Denkstörung ☐ besser  
☐ keine  
☐ schlechter

Antriebsstörung ☐ besser  
☐ keine  
☐ schlechter

Wahrnehmungsstörung ☐ besser  
☐ keine  
☐ schlechter

Affektstörung ☐ besser  
☐ keine  
☐ schlechter

**UAW unter dem überwachten Medikament**

**Absetzgründe unter dem überwachten Medikament**

- ☐ UAW
- ☐ fehlende Wirkung
- ☐ psychopathologische Verschlechterung
- ☐ mangelnde Compliance

## 7.2 Abkürzungen

AMÜP	Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie
BMI	body mass index
CAS	Chemical Abstracts Service
CGI	Clinical Global Impression
C <sub>max</sub>	maximale Konzentration
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	extrapyramidale Symptome
GAF	Global Assessment of Functioning
g	Gramm
h	Stunde
ICD-10	International Classification of Diseases (WHO)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mol	Mol
N	Stoffmenge
nm	Nanometer
OROS	osmotic controlled release oral delivery system
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PSP	Personal and social performance
t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen

## 8. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. H. E. Klein für die Überlassung des Dissertationsthemas,  
und vor allem bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem. E. Haen für die freundliche Unterstützung und Motivation bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. med. R. Waimer, dem Oberarzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie im Klinikum Nürnberg Nord und Herrn J. Pfeiffer, Apotheker im Bezirksklinikum Regensburg für die Kooperationsbereitschaft und die Mithilfe bei der Datenbeschaffung danken.

Vielen Dank auch an meine Eltern für die Unterstützung, die mir vor allem in der Zeit meines Studiums eine sehr große Hilfe war.

## 9. Lebenslauf

Name: Silvia Katharina Hönning

Geburtsdatum: 8. September 1983

Geburtsort: Hirschau

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1990-1994: Volksschule Kümmersbruck  
1994-2003: Max-Reger-Gymnasium Amberg:  
Abschluss der allgemeinen Hochschulreife im Juni 2003

Studium: 2004-2009: Studium der Zahnheilkunde an der Universität  
Regensburg  
2005: Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
2006: Zahnärztliche Vorprüfung  
2009: Zahnärztliche Prüfung

Approbation als Zahnärztin im Juli 2009

Assistenztätigkeit in zahnärztlicher Praxis in Amberg seit Oktober 2009

Angestellte Zahnärztin in zahnärztlicher Praxis in Amberg seit Oktober 2011